FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N° 69

L'ANÉMIE A HÉMATIES FALCIFORMES

A propos de 63 observations

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 30 Juin 1959

PAR

Claude FANCHIN

Né le 14 Avril 1932 à Tananarive

Diplômé de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

Examinateurs de la Thèse	MM. le Professeur BLANC	*Président*
	le Professeur OLMER	*Assesseurs*
	le Professeur RANQUE	
	le Professeur ORSINI	
	le Professeur CHARMOT	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1959 —

L'ANÉMIE A HÉMATIES FALCIFORMES

A propos de 63 observations

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

FACULTÉ MIXTE
DE
MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

N°

L'ANÉMIE A HÉMATIES FALCIFORMES

A propos de 63 observations

THESE

présentée et publiquement soutenue devant la Faculté Mixte de Médecine et de Pharmacie de Marseille

Le 30 Juin 1959

PAR

Claude FANCHIN

Né le 14 Avril 1932 à Tananarive

Diplômé de Médecine Tropicale

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MEDECINE

	MM. le Professeur BLANC	*Président*
Examinateurs de la Thèse	le Professeur OLMER	*Assesseurs*
	le Professeur RANQUE	
	le Professeur ORSINI	
	le Professeur CHARMOT	

Imprimerie M. LECONTE
98, Cours Lieutaud, 98
MARSEILLE
— 1959 —

PERSONNEL DE LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : G. MORIN — *Assesseur :* J. DELPHAUT
Secrétaire principal : P. MOUCHET — *Bibliothécaire :* Mlle PERRIN
Secrétaire principal honoraire : J. COMTE.

Professeurs honoraires : MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, GABRIEL, HECKENROTH, JOYEUX, MONGES, MOIROUD, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN.

PROFESSEURS

Anatomie	GRISOLI
Anatomie pathologique	GASTAUT
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE
Chimie	DUMAZERT
Chimie analytique	ARNOUX
Chimie médicale	DERRIEN
Clinique chirurgicale	CARCASSONNE
Clinique chirurgicale	LAMY
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON
Clinique chirurgicale thérapeutique et Chirurgie expérimentale	De VERNEJOUL
Clinique de Chirurgie thoracique	DOR
Clinique exotique	BLANC
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX
Clinique médicale	MATTEI
Clinique médicale	POINSO
Clinique médicale thérapeutique	OLMER
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER
Clinique médicale infantile	GIRAUD
Clinique neuro-chirurgicale	PAILLAS
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX
Clinique de Stomatologie	MARONNEAUD
Clinique urologique	N...
Endocrinologie médicale	VAGUE
Histologie	PICARD
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET
Matière médicale	BALANSARD
Médecine expérimentale	DONNET
Médecine légale et Médecine du Travail	MOSINGER
Parasitologie	RANQUE
Pathologie chirurgicale	N...
Pathologie interne	AUDIER
Pharmacologie	MERCIER F.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI
Pharmacie galénique	DELPHAUT
Physiologie	MORIN
Physique médicale	DUBOULOZ
Thérapeutique	PIERI

Professeurs sans chaire

M. ROUX

M. MOURGUE

Maîtres de Conférences Agrégés

MM. BERNARD Pierre
BOURRET
CORRIOL
CRISTAU
DEPIEDS
DESANTI
GAMBARELLI
GEVAUDAN
GREBUS
LISSITZKY
J. MERCIER
PASTOR
PAYAN
STAHL
TAMALET

Agrégés en exercice

MM. BERARD
BERNARD René
BONNAL
CHAMPEIX
CHARPIN
CHAUVIN
COMITI
DALMAS
DEVIN
FARNARIER
GERARD
LEGRE
MOUREN
ORSINI
REBOUD
SARLES
SERMENT
SIMONIN
TEMIME
TRIFAUD

MM. BERTHIER
FIGARELLA
GRANJON
HENRY
IMBERT
LAVAL
LENA
MONGES Henri
OLLIVIER
OURGAUD
PAOLI
RAYBAUD

Chargé des fonctions de Maître de Conférences

Physiologie ..... M. ZWIRN

Chargé des fonctions d'Agrégé

Clinique des Maladies nerveuses ..... M. BOUDOURESQUES
Clinique de Stomatologie ..... M. LACHARD

Agrégé chargé d'enseignement

Dermatologie ..... M. TEMIME

A LA MEMOIRE DE MON PERE

Il sera toujours l'Exemple.

A MA MERE

Je lui dois aussi ce jour. Cette Thèse lui est dédiée, en témoignage bien modeste de reconnaissance et d'amour filial.

A JACQUELINE, A MONIQUE, mes sœurs

A MES PETITES NIECES

Avec toute mon affection.

A MES BEAUX-FRERES

A TOUS, PARENTS ET AMIS, QUI ME SONT CHERS

A mon Jury de Thèse :

A Monsieur le Professeur BLANC

Professeur de Clinique des Maladies Tropicales
Médecin Général Inspecteur (C.R.) du Service de Santé des Tr. O.M.
Commandeur de la Légion d'Honneur

Nous le remercions du grand honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette Thèse. Nous le prions de trouver ici l'expression de notre profond respect.

A Monsieur le Professeur OLMER

Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique

Qui nous fait le grand honneur de siéger à notre Jury de Thèse. Nous lui exprimons notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur RANQUE

Professeur de Parasitologie

Nous lui exprimons toute notre gratitude et nous le remercions vivement d'avoir accepté de siéger dans notre Jury.

A Monsieur le Professeur Agrégé ORSINI

Nous le remercions d'avoir accepté d'être membre de notre Jury. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Médecin-Lieutenant-Colonel CHARMOT

Professeur Agrégé de Médecine
à l'Ecole d'Application du Service de Santé des Tr. O.M.
Officier de la Légion d'Honneur
Compagnon de la Libération

Il nous a inspiré le sujet de ce travail, qui est en grande partie le sien. Il ne nous a jamais ménagé son temps ni ses conseils. Nous le remercions pour l'affectueuse bienveillance qu'il a toujours manifestée à notre égard, et nous lui sommes reconnaissant de siéger dans ce Jury.

Au Médecin-Commandant LAPLANE

Au Médecin-Capitaine ANDRE

A Monsieur le Médecin-Colonel BLAN
Médecin des Hôpitaux Militaires
Médecin-Chef de l'Hôpital Militaire Michel-Lévy

Au Médecin-Commandant BACCONNIER

Nous lui devrons en partie de garder du Détachement de Marseille le meilleur souvenir.

A mes Maîtres des Facultés de Médecine de Marseille et de Lyon

A mes Maîtres des Hôpitaux Civils et Militaires

A mes Camarades du Détachement de Marseille

et de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Aux Docteurs
Jean FRANCESCHI, Alain GARRIGUES

Mes compagnons, pour le meilleur et pour le pire.

A tous mes Amis

A la mémoire de mes Camarades
de l'Ecole du Service de Santé Militaire

Morts au Champ d'Honneur.

HISTORIQUE

RAPPEL SUR L'ÉVOLUTION DE NOS CONNAISSANCES CONCERNANT LA DRÉPANOCYTOSE

On peut schématiquement distinguer cinq phases intriquées dans le temps concernant l'acquisition de l'essentiel de nos connaissances actuelles sur la dystrophie falciforme :

1° Une étape de description clinique

Un auteur américain, HERRICK, décrit en 1910 chez un jeune noir anémique originaire des Antilles anglaises une conformation « en faucille » des hématies. Rappelons que c'est également un auteur américain, COOLEY, qui devait, en 1925, décrire une autre tare érythrocytaire qui porte son nom. On a, après HERRICK, publié d'autres cas de cette dystrophie, qui a été considérée pendant quelque temps comme une simple curiosité.

2° Une étape diagnostique

EMMEL, en 1917, étudiant le sang d'une mulâtresse, cas publié en 1914 par WASHBURN, constatait que le nombre des hématies déformées augmentait lorsqu'il laissait séjourner ce sang entre lame et lamelle.

EMMEL constata en outre que le père, apparemment en bonne santé, de la malade, possédait dans son sang des hématies qui, examinées sur des frottis, ne présentaient aucune anomalie, mais subissaient une transformation en faucilles après incubation entre lame et lamelle.

Ainsi naissaient du même coup la notion de forme latente de la dystrophie et le moyen de la dépister.

Le test d'EMMEL fut, jusqu'à l'utilisation des méthodes électrophorétiques, la base essentielle du diagnostic. C'est lui aussi qui permit de retrouver la malformation, non seulement chers les noirs d'Afrique mais aussi chez un certain nombre de races blanches.

3° Une étape génétique

On s'expliquait mal cependant la notion de forme latente découverte par EMMEL, et décrite abondamment après lui par de nombreux auteurs (les premiers furent SYDENSTRICKER et col. en

1923). On avait acquis depuis les travaux de HUCK (1923), qui avait procédé à des recherches systématiques par le test d'EMMEL chez les ascendants et collatéraux de malades atteints d'anémie, la notion de maladie familiale. HUCK avait même conclu que la tare devait se transmettre héréditairement suivant les lois de MENDEL, avec la possibilité chez les héritiers de se manifester ou non par une anémie.

C'est NEEL, en 1947, qui donna la solution du problème : il posa le principe que les formes latentes correspondent génétiquement à un état hétérozygote de la tare au niveau des chromosomes, alors que les formes patentes correspondent à son état homozygote. Cette conception a pleinement été corroborée depuis par les diverses études, tant physiques que chimiques, qui ont été faites de l'hémoglobine anormale.

4° Une étape physico-chimique

En 1949, PAULING, ITANO, SINGER et WELLS firent une découverte fondamentale : ils séparèrent pour la première fois par électrophorèse deux types d'hémoglobines, A normale et S spécifique de la tare, chez des sujets qui présentaient la dystrophie falciforme.

5° Une étape biochimique

Elle vient de s'ouvrir actuellement pour préciser la structure de l'hémoglobine anormale.

Jusque il y a dix ans, les travaux français concernant la drépanoçytose furent relativement rares : Un article de P.-L. MARIE en 1925, de COMBY en 1928. Puis aucun travail français jusqu'en 1943 où deux médecins coloniaux, LEROY et LINHARD, signalent deux cas au Cameroun. En 1949, HARVIER, BRUMPT et col. signalent un cas chez une Martiniquaise habitant Paris.

Dans une monographie des LAMBOTTE-LEGRAND, parue en 1951, on ne compte dans la bibliographie que 4 références françaises sur 237.

Les auteurs français ne se sont intéressés à la question que durant cette dernière décade. Citons les travaux du Médecin-Colonel GALLAIS, à Marseille (thèses de FOURQUET et ALLUIS) ; de LINHARD à Dakar ; de CHARMOT et col. à Brazzaville ; de GIRAUD, ORSINI col. à Marseille ; et récemment les thèses de Nicole BLAQUIÈRE, de VIEILLE.

Les études qui ont été faites à propos de la dystrophie falciforme se sont montrées par ailleurs très fécondes. Signalons entre autres que la méthode de séparation électrophorétique de l'hémoglobine mise au point pour la drépanoçytose a été appliquée à l'étude d'autres tares génotypiques de l'Hémoglobine et on sait

actuellement isoler une douzaine d'hémoglobines différentes dont les plus répandues sont S, E et C.

Depuis une dizaine d'années des travaux d'une portée dépassant le cadre de la drépanocytose, et qui ont été suscités par elle, ont été consacrés aux données :

— Génétiques (NEEL) ;

— Biochimiques (PAULING et col., ROCHE et DERRIEN) ;

— Anthropologiques (LEHMANN et CUTBUSH).

PREMIERE PARTIE

NOTIONS GÉNÉRALES SUR L'ANÉMIE DRÉPANOCYTAIRE

L'Hémoglobine drépanoçytaire S est déterminée par un gêne anormal, mutant de celui de l'hémoglobine A normale, dont il tient la place sur les chromosomes, et qui se transmet sur le mode dominant.

Suivant que ce gêne existe en simple allèle de A ou en double sur la paire chromosomique, il lui correspond :

1° Dans le premier cas, la Sicklémie, ou Trait drépanoçytaire (Sickle-cell-trait des Anglos-Saxons), généralement asymptomatique au point de vue clinique. GALLAIS a signalé cependant la possibilité de troubles neuro-psychiatriques. CHARMOT a publié des cas d'anémies hémolytiques acquises. CHARMOT a en outre signalé des cas de morts subites (en particulier chez des femmes enceintes en fin de grossesse). Elle est caractérisée au point de vue analyse électrophorétique par la coexistence de l'Hb A et de l'Hb S. Remarquons que les taux respectifs de ces deux hémoglobines sont variables suivant les sujets :

— En effet, chez les sicklémiques le taux d'Hb S varie de 24 à 45 % suivant les cas. L'étude de 42 sicklémiques d'une part (WELLS et ITANO, 1951) et de 32 d'autre part (NEEL, WELLS et ITANO, 1951) indique qu'il existe une tendance nette à deux modalités : l'une à 34 - 36 % d'Hb S, l'autre à 40 - 42 %.

— D'autre part, le rapport Hb A/Hb S se rapproche toujours très nettement de l'une des trois valeurs suivantes : 1,4-1,9-3. Or le gêne S a une expressivité constante (puisque dans son association avec le gêne C la quantité d'Hb S est toujours à peu près égale à 50 %). C'est donc le gêne A qui doit être tenu pour responsable de ces trois expressivités. ITANO en déduit alors qu'il n'y a pas un seul gêne A, mais trois allèles qu'il désigne par : $A_{1,4}$ - $A_{1,9}$ - A_3 ; expressions différentes de l'hémoglobinogénèse de type adulte dont l'intensité décroît lorsqu'on passe successivement de A_3 à $A_{1,9}$ et à $A_{1,4}$. Dans la tare hétérozygote AS, trois schémas génétiques sont possibles : A_3S - $A_{1,9}S$ - $A_{1,4}S$, le taux d'Hb A variant en fonction ; ce qui explique les deux modalités citées plus haut.

2° Dans le deuxième cas la Sicklanémie (Sickle-cell-anémia des Anglo-Saxons). C'est la forme à traduction clinique ; d'ailleurs protéiforme ; essentiellement une anémie de type hémolytique et des crises douloureuses.

Chez le sicklanémique l'électrophorèse montre l'existence d'Hb S seule, à l'exclusion de tout pigment normal. L'établissement des courbes de relargage traduit la présence constante, à un taux variant entre 55 et 70 %, de fractions S et S' de solubilité plus faible que A.

CHAPITRE PREMIER

ÉTUDE DE L'HÉMOGLOBINE S

1° Composition chimique

L'Héme paraît identique dans l'Hb normale et l'Hb drépanoçytaire. Au point de vue examen aux rayons X et au point de vue fusion les esters diméthyl-porphyrine et les chlorures d'Hémine sont identiques. Remarquons que cette notion classique serait à réviser à la lumière des travaux de MORRISON et de COOK sur l'hétérogénéité de l'Hème. Par ailleurs il faut noter que les globines isolées ne représentent plus entre elles de différences de comportement électrophorétique.

La teneur en fer (0,34 %) est identique pour les deux pigments.

Les valeurs acide et basique des amino-acides des deux protéines sont identiques.

L'étude de la composition des globines par chromatographie a révélé la présence des mêmes acides aminés dans les deux hémoglobines ; de plus, les différences de composition quantitative sont très faibles (un peu plus de sérine et de thréonine dans l'Hb S, et un peu moins de leucine).

SCHROEDER, KAY et WELLS ont pensé expliquer les différences de comportement électrophorétique des deux hémoglobines par des anomalies d'enroulement et de plissement des chaînes polypeptidiques. La charge totale serait ainsi indirectement affectée par mise en jeu ou suppression de l'action des groupes porteurs d'une charge.

Les travaux d'INGBAR et de KASS évoquent une différence entre le nombre de groupements thiols libre de l'Hb S (trois groupements) et de l'Hb A (deux groupements). Mais il faut noter que la cystine, dosée par JONXIS, apparaît au même taux dans ces deux pigments.

La démonstration par LONDON, SHEMIN et RITTENBERG de l'aptitude des hématies de malades atteints de sicklanémie à synthétiser in-vitro leur Hb à partir de glycocolle marqué au N_{15} a pu laisser croire à une anomalie du système enzymatique présidant à cette synthèse. Mais les expériences ultérieures des mêmes auteurs montrent qu'il n'en est rien car les hématies jeunes de lapins, saignés à plusieurs reprises ou traités à la phénylhydrazine, sont capables d'une synthèse identique. Donc la synthèse de l'hémoglobine par

les hématies est un fait général et non particulier aux hématies des sujets atteints de drépanocytose.

Récemment INGRAM (1957) a fait une étude chromatographique de l'Hb S, après digestion trypsique, et il a déterminé que sur les 300 acides aminés de la demi-molécule d'Hb, il y a remplacement dans l'un des peptides d'un résidu glutamique par un résidu Valine. Pour le moment, ce serait donc à cette différence structurale minime qu'il faudrait attribuer une affection aussi grave.

2° Vitesse de migration électrophorétique

L'Hb S a un pH isoélectrique différent de celui de l'Hb A (7,09 et 6,87). Cette différence de 0,22 unité pH en faveur du pigment drépanocytaire correspondrait à la présence de trois charges positives supplémentaires dans la molécule de ce dernier. Elle entraîne une différence de migration électrophorétique, variable suivant le protocole expérimental (tampon utilisé, pH, force ionique, voltage). En pH acide (inférieur à 6,87), les deux hémoglobines migrent vers le pôle négatif, mais S plus vite que A ; en pH basique (supérieur à 7,09), les deux Hb migrent vers le pôle positif, mais S moins vite que A ; à pH compris entre 6,87 et 7,09, les deux Hb migrent en sens contraires : S vers la cathode et A vers l'anode.

Ainsi DERRIEN et REYNAUD, par électrophorèse en veine liquide (tampon cacodylique très dilué, force ionique 0,019 ; pH 6,5) ont obtenu deux sommets nettement séparés, correspondant aux Hb S et Hb A.

L'électrophorèse sur papier confirme les données de l'électrophorèse en veine liquide, à savoir l'existence de deux taches différentes, correspondant aux deux Hb, drépanoçytaire et normale. Ces vitesses ont pu être mesurées : CABANNES et PORTIER (tampon véronal 0,025 M, pH 8,6, force ionique 0,025 ; tension 300 volts) ont obtenu au bout de six heures les vitesses de migrations suivantes :

— Hb A : 6 cm.
— Hb S : 4 cm.

Remarquons que les mêmes auteurs ont déterminé aussi les vitesses de Hb F (Thalassémie) et Hb C, qu'ils ont trouvées respectivement de : 5,5 cm. et 2,5 cm.

Donc par ordre de vitesse décroissante de migration électrophorétique on a : Hb - Hb F - Hb S - Hb C ; cela à pH 8,6.

3° Solubilité

a) La solubilité de l'Hb normale (A) est deux fois plus faible à l'état réduit qu'à l'état oxygéné. La solubilité de l'Hb S à l'état réduit est cent fois plus faible qu'à l'état oxygéné. Dans les condi-

tions physiologiques, à fortes concentrations, l'Hb S combinée à l'oxygène est complètement soluble ; l'Hb S réduite donne une masse solide de laquelle la centrifugation ne retire aucun liquide ; l'oxygénation de cette masse donne de l'Hb S oxygénée qui se dissout aussitôt. Au microscope polarisant la masse solide d'Hb S réduite est biréfringente (comme les drépanoçytes) et a l'aspect d'un « cristal liquide » ; elle est constituée d'un assemblage d'aiguilles du type de celles formées à l'intérieur des drépanocytes, mais de taille submicroscopique. Faiblement oxygénée à 10 %, l'Hb S se transforme en un état demi-solide « semblable à un gel » ; son examen au microscope montre que ce gel est constitué de corps fusiformes et falciformes (les tactoïdes) de 1 à 15 microns de long et biréfringents à la lumière polarisée. Placée dans les mêmes conditions l'Hb normale réduite reste en solution ; faiblement oxygénée elle ne donne ni gélification, ni tactoïdes ; il en est de même pour les hémoglobines F (fœtale) et F' (fœtale et alcalino-résistante).

Nous verrons que cette insolubilité de l'Hb S à l'état réduit a été invoquée dans la génèse des hématies en faucilles.

b) L'étude de la solubilité de l'Hb dans un milieu contenant des concentrations croissantes d'un sel neutre a été bien faite par Roche, Derrien et col., dès 1941. Ces auteurs ont ainsi montré l'hétérogénéité de l'Hb humaine en notant qu'il y avait relargage successif de différentes fractions au fur et à mesure que la concentration en sel augmente.

Ces mêmes auteurs ont montré que l'Hb d'un sujet sicklanémique contient une fraction de solubilité faible, moindre que celle de Hb A. Cette fraction est elle-même divisée en deux parties S et S' par un point d'inflexion sur la courbe de relargage. Le taux de cette portion peu soluble est de 55 à 70 % de l'Hb totale (les éléments restants ont des solubilités égales à celles des fractions de types a et f de l'Hb A, et les fractions identiques à f ont toujours un taux inférieur à 7 %, donc normal).

Remarquons que ce taux d'Hb moins soluble que A ne correspond pas à la proportion d'Hb anormale trouvée à l'électrophorèse, et rappelons à ce propos qu'il n'est jamais possible d'assimiler exactement les uns aux autres les résultats trouvés par les trois méthodes essentielles d'étude des hémoglobines (à savoir électrophorèse, relargage, résistance à la dénaturation alcaline).

4° Résistance à la dénaturation alcaline

La dénaturation alcaline accuse l'élévation du taux d'Hb résistante à cette dénaturation (Hb R D A), normalement inférieur à 2 % :

— 2,9 à 23,9 % pour Singer et Chernoff,
— 15 % pour Jonxis,
— 20 à 25 % pour Roche, Laurent et Derrien.

Cette augmentation de l'Hb R D A, constante chez les sicklanémiques, n'existe pas chez les sicklémiques.

A la suite de RICH, beaucoup pensent avec SINGER que l'hémoglobinogénèse fœtale est inhibée dans les conditions normales par le gène A. Le gène S, à dose double, n'exercerait qu'une inhibition incomplète, d'où présence d'une certaine quantité d'Hb R D A. Cette théorie s'accorde avec la présence de cette fraction dans le double hétérozygotisme S C, et avec son absence dans l'hétérozygotisme A S.

Pour ROCHE et DERRIEN, cette Hb R D A chez les drépanocytaires ne serait pas plus du type fœtal que ne le sont les éléments S et S' de la courbe de relargage en solutions salines.

5° **Modifications morphologiques des hématies**

Le drépanocyte est une hématie allongée, en forme de faucille ou de croissant, avec une ou plusieurs pointes et parfois des filaments. On peut aussi voir des formes en grains d'avoine ou triangulaires ou en navette, étoilées ou plus compliquées, et surtout chez le sicklanémique des formes en « feuilles de houx ». En se falciformant, l'hématie s'allonge de 2 à 3 fois, passant par exemple de 8 à 20 microns, et s'épaissit, mais sa largeur diminue en proportion, et son volume ainsi ne varie pas.

FOY et col., NEEL ont décrit chez les sicklanémiques des formes plus allongées et surtout des filaments plus longs, pouvant atteindre 50 microns et ayant à leur base un aspect caractéristique en « tire-bouchon ». Cependant, seules les techniques lentes (EMMEL, BECK et HERTZ) peuvent régulièrement mettre en évidence ces particularités qui appartiennent en propre aux sicklanémiques.

Le microscope polarisant (SHERMAN, 1940 ; PAULING, 1949-1950 ; PERUTZ et MITCHISON, 1950) a mis en évidence la biréfringence des drépanocytes, ce qui suggère que leur Hb est à l'état cristallisé.

Le microscope électronique (REBUCK et col., 1948 ; BESSIS, 1953) a révélé que l'Hb. du drépanocyte n'est distribuée également ni dans la partie condensée, ni au niveau des extrémités, ni dans les filaments, au niveau des extrémités la teneur en Hb est distribuée de façon hétérogène. Dans la concavité du croissant il y a des plages claires où l'Hb. s'est retirée, de sorte que les parties opposées de la membrane sont presque juxtaposées.

Les drépanocytes peuvent être observés de deux façons :

a) *In-vivo :*

Dans le sang veineux des sicklanémiques ils ont une fréquence qui peut atteindre 30 à 60 % des hématies (alors qu'elle est inférieure à 1 % chez les sicklémiques). Lors des crises hémolytiques cette fréquence augmente considérablement ; et au niveau des

foyers de thrombose hémostatique et dans les régions voisines la falciformation est totale, aussi bien chez les sicklémiques que chez les sicklanémiques. Remarquons qu'on ne trouve jamais de drépanocytes dans le sang artériel.

Le déterminisme de la falciformation spontanée in-vivo est encore loin d'être élucidé. On connaît quelques cas de falciformation par anoxémie d'altitude : M. BAUGE rapporte que J.-C. COOLEY et col. ont observé six cas de splénomégalies survenues brutalement avec un cortège de nausées, suivies de vomissements et de douleurs violentes de l'hypochondre gauche, chez des soldats noirs américains au cours d'un vol en haute altitude (entre 10.000 et 15.000 pieds). On dut recourir à la splénectomie, et l'examen anatomopathologique de la rate montra un infarctus splénique.

En dehors de ces cas on en est réduit à supposer que la baisse partielle et locale d'oxygène est due à des agents très divers tels que microbes, parasites, température, etc... La microcinématographie a permis à BESSIS de saisir la falciformation d'une hématie après un choc par un microbe ; GALLAIS a constaté le même phénomène avec des microfilaires.

ALLISON, en 1956, a constaté que dans le sang veineux la falciformation se produit quand la tension d'oxygène atteint 30 mm. Hg. chez les sicklanémiques, et 15 mm. Hg. chez les sicklémiques (chez les hétérozygotes S-C elle se fait pour une tension de 20 à 25 mm. Hg.) ; mais que cette falciformation demande au moins deux minutes pour se réaliser complètement ; or le sang ne circule dans le système veineux que pendant une durée qui n'excède pas 15 secondes, par conséquent la falciformation in-vivo ne peut se produire que s'il y a stase de la circulation de retour. C'est pourquoi la falciformation se produirait électivement dans la rate.

b) La cinétique de la falciformation est habituellement étudiée in-vitro, dans une situation expérimentale anoxémique qui provoque la réduction de l'Hb. HAHN et GILLESPIE, en 1927, ont démontré le rôle fondamental de la tension en oxygène. SHERMAN, en 1940, constate que la falciformation in-vitro commence chez les sicklémiques à une pression sensiblement moindre que chez les sicklanémiques (45 mm. Hg. au lieu de 150) ; PERUTZ et col., en 1950-51, expliquent cela par le fait que la forte proportion d'Hb. A chez le simple porteur du trait élève la solubilité de l'Hb. de la cellule, l'Hb S étant à peu près insoluble dans sa forme réduite.

Les techniques de falciformation in-vitro sont nombreuses. FOURQUET, dans sa thèse (1952), les a bien classées ; il distingue deux types de méthodes :

1° Les méthodes qui utilisent des préparations humides entre lame et lamelle, et qui se subdivisent en :

Techniques lentes,
Techniques rapides.

— *Les techniques lentes :*

Technique d'EMMEL standard : incubation de sang à l'étuve ou à la température du laboratoire entre lame et lamelle. Lectures échelonnées jusqu'à la soixante-douzième heure. La technique peut être modifiée : sang recueilli après application d'un lien constricteur à la racine du doigt (SCRIVER et VAUGH) ou lame préalablement recouverte d'un colorant vital (HANSEN-PRUSS). Ces modifications permettent une falciformation légèrement accélérée. Signalons aussi la modification de MURPHY et SHAPIRO, qui évite de luter la lamelle par application préalable sur la lame d'une fine couche de vaseline.

— *Les techniques rapides :*

Elles permettent une lecture au bout de quelques minutes généralement. Elles utilisent des agents qui diminuent la tension en oxygène : bactéries, agents chimiques (hydrosulfite métabisulfite, bisulfite de sodium, composés sulfhydrilés), gaz carbonique.

2° Les préparations permanentes.

Ici les drépanocytes sont irréversibles. Ces techniques se subdivisent encore en :

Techniques lentes,
Techniques rapides.

— La technique lente de BECK et HERTZ utilise du sang citraté incubé à 37° pendant 24 heures et formolé.

— Les techniques rapides utilisent :

Soit du gaz carbonique (TOMLINSON) : Sang citraté soumis à un courant de gaz carbonique et formolé ;

Soit d'autres gaz comme l'éthylène, l'azote, le NO_2 ;

Soit un autre agent réducteur : la technique de BECK et HERTZ peut être accélérée en introduisant dans le tube à essai une solution réductrice. FOURQUET préconise l'utilisation du réductone.

PHYSIOPATHOLOGIE

La falciformation s'accompagne d'un accroissement de la viscosité du sang, qui est fonction du nombre d'hématies falciformées ; d'autre part, les hématies falciformées ont une résistance mécanique diminuée par rapport aux hématies normales.

Toutes les fois qu'il y a un empêchement à la circulation du sang, l'hypoxie qui en résulte entraîne une falciformation, qui, elle-même, aggrave l'hypoxie par la gêne circulatoire due à l'augmentation de viscosité. Ainsi est réalisé le « cercle vicieux » de la sicklanémie et s'expliquent ses deux traits principaux qui sont :

1° Essentiellement une anémie hémolytique chronique due à la diminution de la durée de vie des hématies. Les hématies normales ont une durée de vie de 120 jours. SPRAGUE et PATERSON ont trouvé que la demi-vie des hématies marquées par des éléments radioactifs est de 4 à 10 jours (16 jours pour JAMES et ABBOT). Remarquons que cette diminution de la durée de vie est propre à l'hématie sicklanémique, l'hématie sicklémique ayant une durée de vie normale.

L'anémie est aussi due à la fragilité mécanique accrue des hématies (HARRIS).

La conséquence est chez les sicklanémiques une anémie hémolytique chronique, avec :

— Augmentation des déchets de l'hémolyse :

Bilirubinémie indirecte fortement augmentée,
Urobiline urinaire accrue,
Augmentation de l'urobilinogène fécal (de 5 à 10 fois par rapport au taux normal). Ce serait pour P. GIRAUD et col. un très bon test, d'autant qu'il serait positif même quand la bilirubinémie indirecte n'est que faiblement augmentée.

— Augmentation dans le sang du taux de l'érythropoïétine (PRENTICE et MIRAND, LUHLEY).

— Hyperplasie de la moelle osseuse, avec extension du territoire érythropoïétique.

Remarquons que l'hémolyse pour certains auteurs ne semble pas être en rapport avec la falciformation, qui, pour d'autres, est le primum-movens en diminuant la résistance mécanique des hématies, qui seraient ainsi fragmentées par le « trauma circulatoire ».

En fait, il n'y aurait aucune corrélation entre le taux des hématies falciformées et le degré d'hémolyse et d'anémie. D'autre

part, l'inhalation d'oxygène, qui diminue nettement le taux de falciformation intravasculaire, n'affecte en aucune manière l'hémolyse ; et inversement le sujet sicklanémique d'HENDERSON et THORNELL (1946) qui présenta dans une chambre de décompression une augmentation du taux de drépanocytes circulants, ne présenta pas d'augmentation du degré de l'hémolyse.

Certains auteurs font jouer à l'Hb R D A (présente chez les seuls sicklanémiques) qu'on retrouve dans l'anémie de COOLEY et dans d'autres anémies hémolytiques le rôle de responsable de l'hémolyse. Ils se basent sur le fait que le taux d'Hb S est à peu près le même chez les différents malades, et chez un même malade, dans les différents globules rouges ; or la durée de vie des hématies est très variable d'un malade à l'autre, et chez un même malade la « courbe de disparition » des hématies transfusées à un sujet sain n'est pas une droite. Nous verrons que CHARMOT et col. trouvent au contraire une coïncidence entre l'existence d'Hb. R D A et une symptomatologie clinique légèrement atténuée.

2° La falciformation in-vivo dans tel ou tel organe explique les crises douloureuses, les phénomènes neurologiques, les infarctus viscéraux, etc...

Il est en réalité difficile de faire de la falciformation in-vivo l'unique responsable de ces accidents. En dehors de toute crise des malades peuvent présenter une falciformation intravasculaire importante ; d'autres, au contraire, se trouvent en pleine crise et n'ont qu'un très faible taux de drépanocytes circulants.

La falciformation joue cependant un rôle important, comme le montrent les lésions anatomopathologiques. L'expérimentation a révélé qu'elle agit en ralentissant le courant sanguin ; le sang, qui contient des drépanocytes, a une viscosité notablement augmentée. Il est cependant nécessaire de postuler l'existence d'un facteur local susceptible de provoquer au niveau de certains territoires une crise de falciformation. KIMMELSTIEL (1948) fait jouer un rôle primordial au spasme vasculaire ; le spasme serait suivi d'une vasodilatation avec stagnation du courant sanguin conditionnant la nécrose des parois vasculaires et une thrombose consécutive. Suivant la durée du spasme le courant serait rétabli à l'un ou l'autre de ces stades et cela expliquerait que l'on puisse trouver à l'autopsie des infarctus avec ou sans thrombose, et avec ou sans altérations dégénératives des parois vasculaires. La falciformation de toutes les hématies au niveau de l'organe atteint serait le résultat de la stase engendrée par le spasme et elle contribuerait au blocage vasculaire.

La vascularite chronique sur laquelle insistait BRIDGERS (1939) serait explicable par la répétition des troubles circulatoires aggravés par la falciformation. Nous verrons dans la deuxième partie que plusieurs malades, parmi les soixante-trois observations que nous rapportons, présentaient des cryoglobulines et des agglutinines froides.

CHAPITRE III

MÉCANISME DE LA FALCIFORMATION

La cause de la falciformation n'est pas extrinsèque par rapport aux hématies, car ces hématies placées, après lavage dans du sérum physiologique, dans du sérum de sujets normaux (HUCK) gardent leur aptitude à falciformer ; inversement des globules rouges de sujets normaux placés dans du sérum de sicklanémiques ne falciforment pas. Des globules rouges normaux injectés à un sicklanémique gardent une durée de vie normale.

Actuellement l'hypothèse la plus couramment admise est celle d'une cause intrinsèque à l'hématie, en rapport avec une diminution de la solubilité de l'Hb. S, due elle-même à une baisse de la tension en oxygène.

Rappelons les conceptions qui ont été formulées jusqu'à présent :

1° PAULING, ITANO, SINGER et WELLS évoquent l'existence sur la molécule de globine S de deux régions de surfaces complémentaires s'unissant à la manière d'un complexe antigène-anticorps lors de la baisse de tension en oxygène. Par réduction de la tension en oxygène, les molécules d'Hb. pourraient être capables, entre les deux régions complémentaires, d'interactions suffisantes pour causer l'alignement parallèle des molécules. Cet alignement serait contrarié dans la sicklémie par la présence de l'Hb. A, qui ne posséderait pas les deux régions complémentaires et ne pourrait ainsi entrer dans les chaines formées par les molécules d'Hb. S ; d'où la nécessité d'une pression partielle en oxygène plus basse pour libérer des régions complémentaires plus nombreuses, et pour obtenir une quantité de molécules d'Hb. S suffisantes pour la falciformation.

2° PERUTZ et col., se basant sur le fait que les drépanocytes contrairement aux globules rouges normaux présentent une légère biréfringence, ont émis l'hypothèse que l'Hb. des drépanocytes était dans un état cristallin ou paracristallin. De plus, PERUTZ a noté qu'une solution concentrée de pigment sicklanémique examinée entre nicols croisés se transforme rapidement en un milieu anisotrope à symétrie cristalline dans les parties du champ qui sont à l'abri de l'air, tandis qu'elle reste isotrope et liquide dans les parties en contact avec l'air.

PERUTZ et MITCHISON en ont déduit que lorsque survient une baisse suffisante de la tension partielle en oxygène l'Hb. S

passe à l'état réduit, se cristallise à l'intérieur des hématies, ses molécules prenant alors une orientation sensiblement parallèle et abandonnant une partie de leur eau qui diffuse hors de la cellule. La réoxygénation produit les phénomènes inverses. Pour eux la déformation falciforme résulterait :

— En partie, de l'orientation cristalline,

— En partie, de la perte d'eau (collapsus cellulaire) comme le montre la différence de concentration de l'hémoglobine (teneur moyenne des globules rouges en Hb. : 34 % ; teneur des cristaux en Hb. : 50 à 60 %).

3° L'insolubilisation de l'Hb. S lors de sa réduction paraît indiscutable. Mais l'hypothèse de sa cristallisation dans les drépanocytes a été battue en brèche par les travaux de DERVICHIAN, PONDER et col. grâce à une étude par diffusion de rayons X ; ces travaux concluent à l'existence dans les drépanocytes d'un liquide non organisé.

PONDER et DERVICHIAN rattachent la falciformation à la précipitation des complexes lipoprotéiques localisés à la région superficielle des globules. Les lipides des hématies, localisés à leur région superficielle, formeraient normalement par union avec l'Hb. un mélange isotrope. PONDER se demande si le complexe cénaptique « hémoglobine-lipoprotéine » ne jouerait pas un rôle primordial et si le groupement lipido-protéique ne serait pas lui aussi anormal. Cette hypothèse est à rapprocher de la constatation d'une teneur anormale en lipides dans les hématies des sujets sicklanémiques.

L'insolubilisation de l'Hb. anormale aboutirait à une rupture d'équilibre avec séparation du complexe en une nouvelle phase anisotrope paracristalline, à structure orientée, créant la déformation du stroma qui caractérise l'hématie falciforme. Ainsi pourrait s'expliquer la structure fibreuse de la surface des drépanocytes observés au microscope électronique (BESSIS et Col.). Cependant, les expériences de PONDER lui-même lui ont permis de montrer que l'hémolyse des hématies sicklanémiques par 5 à 10 volumes d'eau distillée conserve aux stromas ainsi isolés la propriété de falciformer en présence de corps réducteurs ; mais l'hémolyse par de grandes quantités d'eau distillée (100 volumes), qui débarrasse les stromas de tout leur pigment, supprime cette propriété.

D'autre part, PERUTZ, LIQUORI et EIRICH (1951) ont traité un amas concentré d'hématies falciformes par la saponine sous atmosphère d'azote, et la destruction de la membrane ne produit aucun changement de forme des drépanocytes. En oxygénant la préparation on obtient une solution claire d'Hb.

FACTEURS SUSCEPTIBLES D'INFLUENCER LA FALCIFORMATION

A. — ;Récemment M.-S. GREENBERG, E-H. KASS, W.-B. CASTLE ont étudié expérimentalement les facteurs qui influencent le rôle de l'Hb. S dans la physiopathologie de la S.C.A. (Sicklanémie) ; tous les auteurs admettent aujourd'hui que le phénomène de la falciformation est lié à la présence d'Hb. S dans les hématies, que le stroma ou la membrane globulaire jouent ou non un rôle qui, d'ailleurs, ne saurait être qu'accessoire ; l'hématie falciformée peut être considérée comme une masse d'Hb. à l'état de « tactoïdes » enveloppée d'une membrane qui en épouse passivement les déformations. HARRIS avait déjà montré qu'il faut une concentration en Hb. S d'au moins 10 à 12 grammes pour cent en solution pour que la désoxygénation de cette solution s'accompagne de la transformation tactoïde, et il avait aussi montré que cette solution désoxygénée a une viscosité accrue, à tel point qu'à partir d'une concentration de 20 g./100 la désoxygénation entraîne une gélification de la solution. Ces auteurs ont expérimenté avec des solutions diverses d'Hb., normales et drépanocytaires, et des sangs totaux, normaux et drépanocytaires.

Résultats :

1) Relations entre la concentration et la viscosité à l'état oxygéné et réduit :

a) *Pour les solutions d'Hb. :*

La viscosité d'une solution d'Hb., mesurée par rapport à l'eau, augmente en fonction de la concentration en Hb. Pour les solutions d'Hb. A oxygénée, Hb. A réduite, et Hb. S oxygénée, cet accroissement est peu marqué et se traduit par une courbe régulièrement ascendante. Pour l'Hb. S réduite par contre l'accroissement de viscosité, superposable au précédent jusqu'à la concentration de 10 g./100, devient à partir de cette valeur brutalement ascendant ; et à partir de 20 g./100, comme l'avait montré HARRIS, cet accroissement cesse, la solution s'étant transformée en un gel.

b) *Pour les sangs totaux :*

On étudie la variation de viscosité en fonction de la variation de l'hématocrite. Ici encore le sang sicklanémique oxygéné (pression partielle d'oxygène de 684 mm. Hg.) voit croître sa viscosité exac-

tement comme celle du sang normal, oxygéné ou réduit, suivant une courbe régulièrement et peu ascendante. Mais ce sang anormal, désoxygéné (p.p. O_2 : 0 mm. Hg.), voit s'accroître précipitamment sa viscosité à partir d'une valeur de l'hématocrite égale à 20 % (à 25 % la viscosité est à peu près celle du sang normal à 50 %).

2) Relations entre le pH et la viscosité (en rapport elle-même avec le degré de falciformation pour le sang drépanocytaire) à différentes valeurs de la tension partielle en oxygène.

— Aucun effet du pH ne fut observé sur la viscosité du sang normal oxygéné ou réduit, ni sur celle du sang sicklanémique ou sicklémique oxygénés (pression partielle d'oxygène : 680 mm. Hg). Mais à une tension d'oxygène de 60 mm. Hg, la viscosité et le degré de falciformation du sang sicklanémique augmentent quand on abaisse le pH au-dessous d'une certaine valeur et atteignent leur maximum pour un pH. d'environ 6, 8 à 7. Ces changements de pH. ne provoquent pas par ailleurs de modifications sensibles de la concentration globulaire moyenne en Hb.

En ce qui concerne le sang sicklémique, c'est pour une tension nulle en oxygène, quand le pH. atteint la valeur 7, que la viscosité atteint les valeurs maxima obtenues avec le sang sicklanémique, et la plupart des hématies sont falciformées. Ceci suggère que l'Hb A contenue dans les globules rouges des sicklémiques pourrait être incorporée dans les « tactoïdes » aux bas pH et aux valeurs bases de tensions en oxygène.

c) Relations entre la concentration globulaire moyenne Hb S (Mean-corpuscular-S-Hémoglobin-concentration = MCSHC) et la viscosité du sang total.

Les auteurs ont expérimenté sur différents échantillons de sang total oxalaté contenant tous de l'Hb. S : sicklémique (AS), sicklanémique (SS), thalasso-drépanocytaire (SAF), association d'Hb. S et Hb. C (SC), et dans les mêmes conditions (pH : 7,2 — 7,3 ; Hématocrite à 35 % ; T° 37°).

La désoxygénation des différents échantillons s'accompagne d'un accroissement corrélatif de leur viscosité ; mais pour une tension partielle donnée d'O_2 cet accroissement est plus grand pour SS que pour AS, et plus grand pour AS que pour SC ; la valeur de l'accroissement pour SAF est la même que pour SS.

D'autre part, si on calcule la MCSHC des différents échantillons, on lui trouve des valeurs décroissantes correspondant à l'ordre des échantillons : SS - SAF - AS - SC.

On peut donc en déduire que le degré de viscosité correspondant à une tension partielle donnée d'O_2 est fonction de la MCSHC. D'ailleurs,, si on réduit complètement les échantillons, on peut, avec les valeurs maxima des viscosités (par rapport à du sang total normal oxygéné), tracer la courbe en fonction de la MCSHC, qui

illustre bien ce fait. En réunissant les valeurs moyennes des viscosité des différents échantillons on trace une courbe d'allure sigmoïde, qui est exactement comparable à celle de la viscosité de l'Hb. S réduite en solution en fonction de la concentration. Ici aussi la viscosité ne commence à s'accroître qu'à partir d'une concentration égale ou supérieure à 10 g./100 (zone de AS) et atteint un maximum (zone de SS) correspondant à un état de gel.

C'est donc en dernier lieu la concentration globulaire en Hb. S qui conditionne le phénomène de la falciformation et les troubles qui en découlent. Cela est encore prouvé par l'observation suivante que firent les mêmes auteurs : deux sujets sicklémiques atteints d'anémie hypochrome furent soumis à un traitement à base de fer. Avant le traitement, leur sang, soumis à la désoxygénation complète, ne falciformait pas (bien que l'électrophorèse eût révélé l'existence d'Hb. S) et ne subissait pas d'augmentation de viscosité. A ce moment, la MCSHC était de 10,6 % et la concentration globulaire moyenne en Hb. totale (Mean-Corpuscular-Hémoglobin-concentration = MCHC) était de 24 %. Au bout d'un certain temps de traitement, quand la MCSHC eût dépassé 11 g./100, la désoxygénation commença à avoir des effets sur la viscosité et sur la falciformation. Il faut préciser que, avant et pendant le traitement, le rapport MCSHC/MCHC resta toujours le même, et que c'est donc à MCSHC seule qu'il y a lieu d'attribuer le changement d'aptitude du sang à falciformer et à accroître sa viscosité.

En conclusion de tout cela, retenons donc que, étant admis le rôle de « primum movens » de la p.p. d'O_2 :

1° La physiopathologie des syndromes drépanocytaires est en relation directe avec la concentration en Hb. S. Cette concentration n'a d'effets que lorsqu'elle atteint et dépasse la valeur critique de 10 g./100, aussi bien dans le sang total (MCSHC) que dans les solutions d'Hb.

2° L'aptitude à falciformer s'accroît aux bas pH.

3° Dans les hémoglobinoses auxquelles participe l'Hb. S (SC-SAF-AS-etc...) c'est aussi la concentration en Hb. S, variable suivant le type d'hémoglobinose, qui intervient.

Greenberg et col. répartissent d'ailleurs les sujets qu'ils ont observés en trois catégories :

— Ceux dont la MCSHC est inférieure à 15 g./100. Ils n'ont pas d'anémie et pas de crises douloureuses.

— Ceux dont la MCSHC est de 15 à 18 g./100. Ils ont une anémie hémolytique de moyenne intensité.

— Ceux dont la MCSHC atteint et dépasse 20 g./100. Ils ont une anémie marquée, des crises douloureuses, des lésions osseuses.

B. — Rappelons le rôle supposé d'autres facteurs (Fourquet, *Thèse*, Marseille 1952).

— Rôle des Electrolytes : L'hématie tarée a une concentration en potassium plus faible et une concentration en sodium plus forte que celles de l'hématie normale. Elle est deux fois plus perméable au potassium que l'hématie normale. A l'état désoxygéné elle perd du potassium et fixe du sodium, contrairement à l'hématie normale, et continue à le faire pendant au moins 24 heures.

— Rôle de l'anhydrase carbonique : cet enzyme joue un rôle important dans le transport et l'échange de CO_2. Cependant sa concentration est la même dans les hématies falciformes que dans les hématies normales ; le lavage des proméniscocytes (drépanocytes en puissance) au sérum physiologique jusqu'à impossibilité de falciformer n'entraîne pas de perte significative d'anhydrase carbonique. Donc son rôle est douteux. Cependant nous verrons que quelques résultats favorables ont été obtenus en clinique par l'emploi d'un inhibiteur de l'anhydrase carbonique : l'Acétazolamide.

— Rôle des composés sulfhydrilés : la molécule d'Hb. S contient un groupement S H de plus que la molécule d'Hb. A, et le glutathion réduit est plus élevé dans les hématies des sujets sicklanémiques que dans les hématies des sujets normaux. Expérimentalement l'ACTH altère la teneur en glutathion réduit des hématies et change le rapport SH/N des protéines. Son introduction dans l'organisme devrait donc empêcher la falciformation. En réalité, son efficacité thérapeutique est douteuse.

— Les processus d'échanges du phosphore dans les hématies SCA et SCT (turn-over time) sont altérés ; ceci est logique puisque les phénomènes de phosphorylation et d'oxydation sont en étroite relation.

CHAPITRE V

IMMUNOLOGIE

L'hémoglobine possède un pouvoir antigénique mis en évidence par la préparation de sérums anti Hb. ; il suffit pour cela de faire à un animal de laboratoire des injections répétées d'Hb. Le sérum recueilli, mis en présence de l'Hb. étudiée, provoque sa floculation. Mais la spécificité antigénique de l'Hb. est faible ; aussi différents auteurs ont été amenés à employer des adjuvants pour tenter d'obtenir des sérums anti Hb. plus puissants, donnant des réactions plus franches et des dosages plus précis (CHERNOFF, 1953).

En 1955, DIACONO H. et M. CASTAY ont proposé une méthode de déviation du complément calquée sur le principe de la réaction de BORDET et WASSERMANN pour différencier les Hb. A et Hb. F.

SCHNEIDER et LEVIN ont pu produire chez le lapin des anticorps spécifiques de l'Hb. S : dans une première série d'expérience ils préparent des lapins en leur injectant des hématies de sujets sicklanémiques. L'antisérum obtenu agglutine les hématies de 19 malades atteints de SCA, mais reste sans effet sur celles de 21 sujets présentant le SCT et de 124 sujets normaux. Dans une seconde série ces mêmes auteurs préparent des lapins avec des hématies de sujets sicklémiques. L'antisérum obtenu agglutine les hématies de 15 malades atteints de SCA, les hématies de 17 cas de SCT ne sont pas agglutinées dans 10 cas et dans les 7 autres l'agglutination est douteuse.

Les hématies de 82 sujets normaux ne sont pas agglutinées dans 77 cas, et l'agglutination est douteuse ou positive dans 5 cas dont 4 présentent une anémie, différente de la SCA.

SCHNEIDER et LEVIN concluent que les hématies falciformes possèdent une substance antigénique absente des hématies normales et que cet antigène est probablement localisé à la surface des hématies de SCA, et « protégé » dans le cas des hématies de SCT, de telle sorte qu'il peut donner naissance à un anticorps mais qu'il ne réagit pas habituellement avec lui.

Les auteurs pensent en conclusion que leurs observations ont une double portée :

— d'une part, elles fournissent un moyen de diagnostic et permettent même de différencier SCT et SCA ;

— d'autre part, la différence antigénique qu'elles mettent en évidence peut expliquer la présence de l'hémolyse dans un cas et non dans l'autre.

Ce test n'a pas encore eu d'application clinique ; mais il semble que seul soit à retenir l'antisérum obtenu avec les hématies de SCA.

CHAPITRE VI

MORTALITÉ EN GÉNÉRAL

Dans un relevé de 300 cas d'anémie à hématies falciformes (avec 150 décès) diagnostiqués par J. et C. LAMBOTTE-LEGRAND dans leur service de pédiatrie à Léopoldville (d'août 1948 à juillet 1954), les auteurs insistent sur la précocité des décès dont près de la moitié se situent avant l'âge de 1 an. Contrairement à ce qui se passe aux Etats-Unis, le nombre de malades atteignant l'âge adulte est minime. Le pronostic semble légèrement moins sombre chez le garçon que chez la fille. Les auteurs pensent que l'évolutivité de l'affection diminue avec l'âge et que si les symptômes d'anémie drépanocytaire ne se présentent que vers 8 à 10 mois, l'évolutivité de la maladie sera moindre que celle des cas qui accusent des symptômes dès les premiers mois de la vie. Cette opinion rejoint celle de TROWELL, RAPER et WELLBOURN, qui pensent que les enfants atteints de SCA meurent pour la plupart avant 2 ans et que le pronostic est moins grave pour ceux qui dépassent l'âge de 3 ans. En réalité, il semble (G. CHARMOT) que l'évolutivité est d'emblée grave ou non, et restera telle.

A Brazzaville, sur 500 électrophorèses qui ont été pratiquées parmi des enfants d'âge scolaire, il a été décelé dans 27,5 % des cas (BERGOT) la présence d'Hb. S, et pas une seule fois l'Hb. S n'a été trouvée à l'état pur (homozygote), mais toujours associée à de l'Hb. A. Ceci confirme les conclusions des L. LEGRAND, à Léopoldville (sujets de mêmes races), à savoir l'existence d'un taux d'environ 25 % de sujets drépanocytaires chez les enfants et le fait que les sujets homozygotes atteignent rarement l'âge adulte.

D'autre part, les L. LEGRAND évaluent à 98 % la proportion d'homozygotes parmi leurs malades. Ils démontrent en outre que, dans leur secteur africain (Bas-Congo), tous les homozygotes doivent être considérés comme atteints de la maladie. Ils pensent que la fréquence de l'anémie drépanocytaire est sous-estimée en certaines régions d'Afrique en raison de la précocité des décès de la majorité des malades. L'opinion a souvent été émise en effet que si la drépanocytose est souvent plus élevée en Afrique que chez les noirs d'Amérique, alors que l'anémie drépanocytaire y est beaucoup moins fréquente, c'est que le mélange avec du sang blanc (en Amérique) favorise l'éclosion de la maladie. En réalité, il semble que le plus grand pourcentage d'adultes homozygotes relevé en Amérique soit à rapporter à de meilleures conditions d'hygiène, et de vie en général (rôle des facteurs d'environnement).

DEUXIEME PARTIE

RÉSULTATS FOURNIS PAR L'ANALYSE DE 63 OBSERVATIONS

Nous avons dépouillé 63 dossiers provenant de malades hospitalisés à l'Hôpital Général (Dr CHARMOT) et étudiés à l'I.P. de Brazzaville (Dr DEMARCHI, J. BERGOT).

Tous les enfants hospitalisés durant une période qui s'étend de mars 1957 à juin 1958 ont été soumis à un test d'EMMEL systématique. Lorsque ce test s'avérait positif, il a été procédé aux examens suivants :

1° **Hématologiques**

— Formules et numérations répétées,
— Myélogrammes (RAVISSE),
— Etudes de l'Hémoglobine, à l'I.P. de Brazzaville (Directeurs : Médecin Colonel CECCALDI et Médecin Commandant J. DEMARCHI).

Electrophorèse sur papier (Pharmacien Commandant J. BERGOT).

Résistance à la dénaturation alcaline.

Solubilité par le test d'ITANO,

2° **Souvent une étude des protéines du sang**

— Electrophorèse,
— Fiche réticuloendothéliale,
— Cryoglobulines,
— Agglutinines froides (J. BERGOT et J. ORIO) ;

3° **Des examens radiographiques**

— Du squelette,
— Des poumons,
—Parfois du cœur ;

4° **Des recherches de parasites dans le sang et dans les selles ;**

5° **Parfois des ponctions biopsiques du foie (R. Depoux).**

Enfin, il a été fait, chaque fois que cela a été possible, une enquête familiale : convocation des parents, des frères et sœurs ; et étude chez eux de l'Hb. pour dépister les porteurs de la tare. Disons tout de suite que dans tous les cas le père et la mère étaient AS.

Ainsi ont été réunies 63 observations de SCA dont 61 chez des enfants, et 2 chez des adultes jeunes ; nous verrons les réserves qu'on peut faire au sujet de ces derniers.

Nous grouperons les résultats fournis par l'analyse de ces dossiers en différents chapitres, où nous exposerons successivement :

— Les données cliniques,
— Les données biologiques,
— Les données radiographiques,
— Les données anatomopathologiques,
— Les résultats thérapeutiques.

LES DONNÉES CLINIQUES

1° Répartition par âges

Rappelons que les manifestations cliniques de la SCA n'apparaissent pas immédiatement à la naissance. L'anémie à drépanocytes n'est pas une anémie hémolytique néonatale comme l'anémie hémolytique aiguë du nouveau-né par incompatibilité Rhésus. Elle ne se manifeste pas chez le nourrisson avant l'âge de 4 mois, ce délai correspondant probablement au fait qu'à la naissance les hématies sont de type fœtal et que leur remplacement par des hématies de type adulte a lieu progressivement jusqu'à l'âge de 4 mois, où il est complet ; ce délai correspond à la durée de vie de l'hématie et sa terminaison coïncide pratiquement avec la disparition de l'Hb. fœtale. Ainsi, durant les quatre premiers mois, seules les hématies qui contiennent de l'Hb. adulte de types S sont capables de falciformer, et leur nombre augmente à mesure qu'elles sont élaborées pour remplacer les hématies de type fœtal détruites. Cette augmentation progressive du degré de falciformation chez le nouveau-né est confirmée par SCOTT et col. ; LAMBOTTE-LEGRAND, EDINGTON.

La répartition par âges de nos 63 malades s'établit comme suit :

— Moins de 7 mois : 2 cas (4 mois et demi et 5 mois), soit 3 % ;
— De 7 mois à 2 ans : 28 cas, soit 41 % ;
— De 2 ans à 7 ans : 20 cas, soit 32 % ;
— De 7 à 12 ans : 8 cas, soit 13 % ;
— Plus de 12 ans : 5 cas, soit 8 %, dont 2 de 22 ans ;
— Non précisés : 2 cas, soit 3 %.

Nos pourcentages en fonction de l'âge sont en accord avec ceux des autres auteurs : notre plus jeune malade à 4 mois et demi ; le maximum de morbidité se situe entre 7 mois et 2 ans. Après cet âge la maladie devient plus rare.

La précocité des manifestations est toujours un indice de haute gravité. Très schématiquement, on peut observer (CHARMOT) :

— Des formes du nourrisson caractérisées par une anémie hémolytique avec ictère et normoblastose, rapidement mortelles, sans histoire ; ce sont les plus fréquentes.

— Des formes de l'enfant, permettant une survie de plusieurs années ; ce sont les plus intéressantes,

— Des formes de l'adulte, nécessairement bénignes, et dont nous n'avons relevé que 2 cas sur 63 observations. Elles sont exceptionnelles. On pourrait faire des réserves sur ces deux cas et penser chez eux à un double hétérozygotisme (SD ; ou thalasso-drépanocytose). Cependant, disons tout de suite que, si chez l'un, le contexte clinique peut se prêter à cette hypothèse (facies normal, pas d'anémie ni de subictère, foie et rate N.), chez l'autre le tableau est très évocateur d'une anémie drépanocytaire (retard staturopondéral très important, poussées douloureuses articulaires à répétition s'accompagnant de subictère, anémie marquée, bosses pariétales développées, etc...). Dans les deux cas, le test d'EMMEL a montré une falciformation totale en deux heures et l'électrophorèse d'Hb. a montré une tâche unique de migration semblant correspondre à de l'Hb. S. On pourrait arguer que l'Hb. D à la même vitesse de migration que l'Hb. S ; mais l'Hb. D est plus soluble que l'Hb. S, or la solubilité (mesurée par le test d'ITANO) ne dépasse pas 0,15, alors qu'elle devrait être supérieure à 1 s'il s'agissait d'un double hétérozygotisme SD. D'autre part, il ne peut s'agir non plus d'un hétérozygotisme S-F, le taux d'Hb. RDA ne dépassant pas 8 %.

Il est difficile d'expliquer ces différences de gravité. L'hypothèse de l'existence de deux ou de plusieurs variétés d'Hb. S vient à l'esprit, et de fait il a été vu trois familles ayant chacune le père et la mère hétérozygotes et deux enfants homozygotes :

— Dans l'une les deux enfants étaient atteints d'une forme également grave.

— Dans chacune des deux autres il y avait une différence très nette de gravité entre les deux frères, l'un et l'autre homozygotes, attestée par l'hémogramme et les radiographies osseuses. Dans ces deux cas, l'aîné avait la forme la moins grave.

Au point de vue sexe, le nombre de garçons est un peu plus élevé que celui des filles, sans qu'il soit possible d'en tirer aucune conclusion. A signaler en tout cas que le gène S est autosomal, non lié au sexe chromosomique (VANDEPITTE - DELAISSE).

2° Aspect général

Ce sont des enfants présentant le plus souvent :

— Un retard staturo pondéral important. Ainsi G..., à 15 ans, ne pèse que 12,100 kg. (normalement 17,8) ; Dia... Jeanne, à 6 ans ne pèse que 14,3 kg. (normalement 19,9).

— Un état généralement dyspnéique, en rapport avec l'anémie.

— Chez les enfants déjà assez âgés, et généralement dans les formes assez graves, on peut voir des modifications du facies : tête grosse, bosse frontale médiane importante, bosses pariétales

développées, racine du nez élargie et aplatie. Il est souvent noté un épicanthus et un maxillaire supérieur proéminant.

3° Signes physiques

— Une décoloration des conjonctives plus ou moins marquée suivant les cas.

— L'ictère : nous le trouvons chez 43 malades. Il est généralement associé à une hépatomégalie. Il n'existe à l'état isolé que 5 fois et c'est alors le plus souvent un subictère (4 fois).

— Le foie : il est gros dans 39 cas (59 %). Quand il est volumineux, le foie est généralement lisse et ferme. L'hépatomégalie existe surtout chez les enfants d'âge compris entre 7 mois et 7 ans.

— La rate : elle est hypertrophiée dans 40 cas (60 %). Elle est d'une dureté très spéciale.

Nous avons relevé l'association grosse rate, gros foie, ictère dans 24 cas (38 %). L'hépatomégalie sans splénomégalie existe dans 10 cas (16 %), et la splénomégalie sans hépatomégalie dans 12 cas (19 %). Il est donc fréquent de trouver la triade : Gros foie - Grosse rate - Ictère chez les jeunes enfants.

— Le cœur : les malades sont généralement tachycardiques. On note quelquefois un souffle systolique, probablement en rapport avec l'hypoglobulie. Le cœur est souvent gros à la radio. Parfois est noté un galop.

4° Manifestations neurologiques

Nous n'en relevons que deux cas :

— G..., petite fille de 7 ans. Aurait eu, d'après le père des antécédents de paresthésies. A l'entrée à l'hôpital, présente des réflexes tendineux vifs aux quatre membres, un petit clonus des pieds, un babinsky bilatéral ; la sensibilité est normale à la piqûre ; la marche est peu troublée. Le psychisme semble retardé. Le clonus est le babinsky ont regressé au cours de l'hospitalisation, mais les tendineux sont restés vifs.

— M. B... Dieudonné, petit garçon de 8 ans, qui présente à l'entrée, une parésie discrète au MIG, seulement ébauchée au MID, avec réflexes vifs, clonus à gauche, et babinsky gauche. A sa sortie de l'hôpital avait nettement récupéré au point de vue nerveux.

Dans ces deux cas les signes nerveux ont regressé en même temps que l'anémie.

Un cas est douteux, celui de M... Georgette, petite fille de 1 an, entrée à l'hôpital pour convulsions braveais-jacksoniennes, et

morte à l'hôpital. Il reste à savoir si la mort est due à un accès pernicieux (goutte épaisse positive) ou à une anémie aiguë due à la drépanocytose.

Les atteintes nerveuses au cours de la sicklanémie sont rares, probablement parce qu'elles n'ont pas le temps d'apparaître. Cependant, elles existent, et dans la littérature sont décrites des manifestations variées : convulsions, paralysies des membres ou des nerfs craniens, troubles visuels ou auditifs, coma, troubles psychiques.

Deux hypothèses ont été émises pour expliquer la symptomatologie nerveuse chez les drépanocytaires :

— Pour certains le trouble congénital de la molécule d'hémoglobine doit être considéré comme le primum-movens ; l'anémie, l'anoxie, et les thromboses capillaires éventuelles qui en résultent étant responsables des troubles nerveux (CHARMOT et RAYNAUD).

— Pour d'autres auteurs, elle est la conséquence d'une perturbation du métabolisme des lipides, la même perturbation étant pour eux à la base des troubles globulaires. WERTHAM, MITCHELL et ANGRIST ont en effet observé chez un sicklanémique une paraplégie avec lésions démyélinisantes analogues à celles de la dégénérescence combinée subaiguë de la moelle.

SARROUY et PORTIER pensent aussi à un trouble métabolique congénital intéressant à la fois l'Hb. et la myéline, mais pour eux ce trouble serait en rapport avec une dyshépatie « manifestation primitive de la tare génétique ».

5° **Manifestations douloureuses**

Nous avons retenu 33 observations, en y comprenant 12 ostéomyélites, qui peuvent être considérées comme la complication d'infarctus osseux. Ce chiffre est sûrement inférieur à la réalité, des antécédents de crises douloureuses ayant pu passer inaperçus du fait de la difficulté des interrogatoires. Il semble bien cependant que ces phénomènes douloureux, pourtant classiques, ne soient pas constants, et que certains enfants n'en présentent jamais, bien qu'anémiques. Par ailleurs, l'intensité des crises, leur répétition, sont très variables d'un malade à l'autre.

Ceci posé, il existe trois sortes de manifestations douloureuses :

a) *Les crises abdominales.* Elles existent six fois ; ce taux (environ 10 %) est nettement inférieur à celui que donnent la plupart des auteurs (55 % des malades pour ANDERSON et WARES, 1932).

L'âge de ces enfants est : 3 ans, 4 ans, 5 ans, 6 ans, 7 ans et 9 ans ; ils sont donc relativement grands. Un seul (9 ans) a eu des antécédents de crises douloureuses ; les 5 autres n'en ont jamais eu.

La rate est très grosse chez 4 de ces enfants et non palpable chez 2. L'hépatomégalie est importante chez les 6.

Cliniquement, l'enfant souffre plutôt de la région ombilicale ou susombilicale, il est abattu, prostré, fébrile. Il n'y a ni diarrhée, ni vomissements. La durée de la crise est de l'ordre de quelques jours. Vers le deuxième ou troisième jour, on note une accentuation du subictère et l'hémogramme objective une crise hémolytique, qui est donc postérieure à la crise douloureuse.

b) *Les crises douloureuses osseuses :*

— Des extrémités : 6 enfants en ont présenté. Elles se manifestent :

- sous forme d'un gonflement douloureux du dos des pieds, bilatéral ;
- sous forme d'une tuméfaction fusiforme de la première phalange d'un index, l'index symétrique étant en général touché le lendemain. Plusieurs phalanges, le métacarpe, peuvent être atteints.

La symétrie de ces manifestations est remarquable, les extrémités sont parfois refroidies.

L'âge des enfants est : 8 mois, 7 mois, 2 ans, 13 mois, 6 ans.

L'âge moyen est donc nettement inférieur à celui du groupe précédent.

Les radios soit ont été normales, soit ont montré une ostéoporose ; il n'existait qu'une fois des microgeodes.

Ici aussi, la crise douloureuse fébrile se complique d'une crise hémolytique (qui peut être mortelle), elle peut se compliquer d'ostéomyélite.

La durée des crises est de 5 à 12 jours ; leur répétition est très variable.

Sur ces 6 enfants, 4 ont aussi présenté des douleurs osseuses des segments de membres.

— Des segments de membres : 9 enfants, âgés de 7 mois, 14 mois, 6 ans et demi, 7 mois, 2 ans, 6 ans, 2 ans et demi, 12 ans.

Cliniquement, on note :

Un tuméfaction diffuse, chaude et douloureuse d'un segment de membre avec impotence fonctionnelle : bras, avant-bras, parfois les deux avant-bras. La tentative de mobilisation arrache des cris.

— Au niveau de la jambe, une tuméfaction fusiforme, allongée, chaude et douloureuse, du tibia, visible et palpable sur la face interne de l'os.

Là encore, la fièvre est constante et une crise hémolytique s'observe le deuxième ou troisième jour. Les radios ne montrent

pas d'image visible d'infarctus osseux. En pratique se pose le diagnostic différentiel avec une ostéomyélite.

c) *Les douleurs articulaires.* Elles sont notées seize fois, soit dans l'étude des antécédents, soit constatées au cours de l'hospitalisation. Se voient à tous les âges (nos malades ont entre 16 mois et 22 ans).

Le genou est l'article le plus touché, mais on note aussi : coude, chevilles, poignet. Dans certains cas de douleurs diffuses, il n'y a pas de manifestations objectives, ou, du moins, sont-elles discrètes. Dans d'autres cas, surtout au niveau du genou, l'article est chaud, tuméfié, la synoviale est distendue. Trois ponctions ont montré deux fois un liquide hématique et une fois un liquide séreux ; les cultures ont été négatives.

Là aussi les crises douloureuses sont habituellement suivies d'une crise hémolytique.

d) *Les ostéomyélites :* Nous les étudierons au chapitre des complications.

En somme, il semble y avoir une certaine relation entre l'âge et le siège des crises douloureuses :

— Les crises osseuses des extrémités : gonflement douloureux, symétrique, des phalanges ou du dos de la main, ou du dos des pieds. Se voient chez les jeunes enfants.

— Les crises osseuses des segments de membres : souvent symétriques, avec gonflement inflammatoire. Se voient chez des enfants plus grands.

— Les arthralgies diffuses ou arthrites : se voient à tous les âges.

— Les douleurs abdominales : se voient chez les grands enfants.

Caractères généraux de ces crises :

— Elles sont paroxystiques, débutent par des douleurs, de la fièvre, et sont suivies d'une crise hémolytique.

— Par ailleurs, les examens biologiques montrent :

- VS normale, ou modérément accélérée (difficile à interpréter chez l'Africain).
- Dans quelques cas une augmentation discrète des globulines Alpha-2 du sérum.
- Enfin des cryoglobulines : 7 fois présentes sur 11 crises douloureuses. Dans deux cas, la cryoglobuline n'a plus été retrouvée après sédation de la crise douloureuse. Il se peut donc qu'elle ait joué un rôle dans sa pathogénie.

e) Il a été signalé une seule fois (M..) des traces d'albumine dans les urines. Jamais d'hématuries.

Jamais d'ulcères de jambe.

Il n'a jamais été vu de micropolyadénopathies, dont certains font un caractère à peu près constant de l'anémie drépanocytaire (N. BLAQUIÈRE, *Thèse*, 1958).

ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS

Tel est le tableau de fond de l'anémie drépanocytaire. L'évolution sera marquée par des crises douloureuses, des poussées hémolytiques, des thromboses et des complications. D'autres facteurs d'anémie peuvent aussi s'associer.

1° Habituellement il s'agit d'une succession de phases critiques séparées par des phases plus calmes. Les crises sont :

— Soit de crises de déglobulisation, pouvant entraîner la mort par anémie aiguë. Elles se traduisent par une accentuation de la pâleur et du subictère ; l'enfant est abattu, dyspnéique, souvent fébrile. L'examen hématologique montre l'aggravation de l'anémie et l'accentuation de la normoblastose périphérique. La sidérinurie apparaît ou augmente. Puis survient la rémission avec parfois, à ce moment, augmentation de l'Hb. RDA.

— Soit des crises douloureuses viscérales ou osseuses, généralement suivies de déglobulisation.

Les crises hémolytiques peuvent survenir au cours d'une maladie intercurrente : un de nos malades en a eu une au cours d'une rougeole ; un autre après une quinte asphyxiante de coqueluche.

2° *La mort :* Elle peut survenir au cours d'une de ces crises, par anémie aiguë le plus souvent. L'exitus à un stade avancé avec insuffisance rénale, ou cardiaque, n'est évidemment pas observé chez nos jeunes malades. Voici les causes de décès que nous relevons dans nos observations :

— Anémie aiguë : 2 cas, et un troisième cas douteux (il pourrait s'agir d'un accès pernicieux de paludisme).

— Syndrome diarrhéique : 1 cas.

— Ostémyélite : 2 cas.

— 2 décès à domicile. Non précisé ; probablement crise hémolytique.

3° *Complications :* Il n'a pas été observé de complications rénales, vésiculaires (sauf un cas de lithiase cliniquement latente et découverte à la radio), pulmonaires, décrites dans la littérature et qui sont propres à l'adulte. Nous retiendrons seulement la fréquence des ostéomyélites, dont nous relevons 12 cas (19 %). 7 de ces malades avaient des antécédents certains de douleurs osseuses

ou articulaires, un seul avait des antécédents de douleurs abdominales.

Les âges sont : 7 mois, 1 an, 13 mois, 2 ans, 2 ans et demi, 3 ans, 6 ans, 10 ans, 12 ans, 14 ans.

L'analyse bactériologique du pus a révélé :

— Salmonellas : 4 fois (SAINT-PAUL : typhimurium ; entéritidis ; para - B) ;
— Staphylocoque : 3 fois.
— 5 fois indéterminé.

La fréquence des infections à salmonellas chez les enfants atteints d'anémie à hématies falciformes avait déjà été signalée par divers auteurs (J. et C. CAMBOTTE-LEGRAND).

G. CHARMOT, R. REYNAUD, AUBERT et P. RAVISSE ont rapporté des observations d'ostéomyélites à salmonelles chez des enfants sicklanémiques recueillies dans les services de l'Hôpital Général de Brazzaville et en ont tiré les conclusions suivantes :

a) Les ostéomyélites sont fréquentes dans l'anémie drépanocytaire et même dans le trait drépanocytaire, alors qu'elles ne sont pas signalées dans les autres hémoglobinoses.

b) Parmi ces ostéomyélites, les germes du genre salmonelle sont en cause dans le tiers des cas environ. Cette proportion est très élevée, elle s'oppose à la rareté des ostéomyélites en tant que complications d'une fièvre typhoïde. Elle s'oppose aussi à la rareté des septicémies éberthiennes à Brazzaville. La raison de la sensibilité aux salmonelles des malades atteints d'anémie drépanocytaire est inconnue. VANDEPITTE, RUSSO invoquent le microbisme latent de la moelle osseuse et les surinfections d'infarctus osseux par ce microbisme.

c) Sur le plan clinique, l'ostéomyélite n'apparaît généralement pas comme secondaire à une septicémie fébrile. Elle se présente au contraire comme la complication d'une crise douloureuse, apparamment banale, à son début. Sa durée anormale, la persistance de la fièvre (qui est inconstante) peuvent déjà orienter le diagnostic.

On peut décrire deux types cliniques :

— Les ostéomyélites des extrémités, qui compliquent les crises douloureuses des extrémités de la première enfance. Parmi nos observations, nous relevons : 1 fois un métatarsien d'un seul côté, 2 fois un métatarsien des deux côtés, 1 fois les deux mains et les deux pieds.

— Les ostéomyélites des os longs, qui se voient plutôt dans la deuxième ou la troisième enfance. Elles sont extensives, intéressant toute la longueur de la diaphyse, et souvent plusieurs diaphyses. Nous relevons dans nos observations : 1 seul foyer : 3 fois ; deux os atteints : 4 fois ; trois os atteints : 1 fois.

Elles correspondent aux crises douloureuses localisées aux segments de membres qui se voient, en règle, chez de plus grands enfants que les crises des extrémités.

Evolution : ces ostéomyélites, qui sont dans l'ensemble extensives et plurifocales, peuvent s'accompagner d'une poussée hémolytique mortelle. Parmi nos observations nous relevons 2 décès par anémie aiguë. L'évolution spontanée est probablement le plus souvent mortelle, sauf peut-être pour les petits os du squelette des mains ou des pieds.

Par ailleurs, et bien qu'assez sensibles au traitement (chirurgie et antibiotiques), elles peuvent être graves par leurs séquelles fonctionnelles, conséquences de l'extension ou de la multiplicité des foyers.

CHARMOT et col. pensent que sur le plan pratique il faut retenir l'utilité de l'électrophorèse d'Hb., chez un ostéomyélitique, et la nécessité de penser à une salmonelle devant une lésion osseuse chez un drépanocytaire connu.

Dans sa thèse récente, Nicole BLAQUIÈRE pense que les altérations osseuses chez les drépanocytaires sont le plus souvent dues à un processus infectieux, et que ostéite et ostéomyélite semblent être les complications les plus fréquentes de la sicklanémie ; les salmonellas étant les germes le plus souvent en cause.

DONNÉES BIOLOGIQUES

1° Le sang périphérique

A. - GLOBULES ROUGES

a) *Numération :* La majorité de nos malades a en moyenne entre 2 et 3 millions de G.R/mm³ (40 cas, soit environ 63 %).

— 7 seulement (12 %) ont moins de 2 millions comme valeur moyenne.

— Les 16 autres (25 %) ont plus de 3 millions.

b) *Valeur globulaire :*

Nous n'avons retenu comme valeurs du taux d'Hb. que celles qui ont été mesurées par la méthode optique de GOWERS.

La valeur globulaire est sensiblement égale à l'unité. Il s'agit donc d'une anémie normochrome.

c) *La résistance globulaire :*

La résistance aux solutions salines hypotoniques est augmentée.

Nous avons les valeurs moyennes suivantes : — 4,3 °/°° pour l'hémolyse initiale (valeur normale : 4,6 à 4,8) ;

— 2,5 °/°° pour l'hémolyse totale (valeur normale 3,4).

— L'épreuve d'hémolyse spontanée à l'étuve suivant la technique de CAROLI a été parfois positive.

d) Il existe une augmentation très nette du taux des réticulocytes et des normoblastes, qui augmentent encore en nombre pendant la phase de réparation qui suit les crises hémolytiques. Parmi nos malades le taux des réticulocytes ne dépasse pas en moyenne 9 %, celui des normoblastes 25 %.

e) L'anisocytose et la polychromatophilie sont évidentes ; la présence de quelques cellules — cibles est presque la règle.

B. - GLOBULES BLANCS

L'hyperleucocytose est constante. Ses chiffres extrêmes varient en moyenne entre 11.000 et 25.000 mm³. Elle porte sur les polynucléaires. Il y a généralement une certaine éosinophilie (mais un grand nombre de nos malades sont parasités).

2° La moelle osseuse

a) Le myélogramme est constamment riche en éléments figurés.

Il n'a été relevé aucun cas d'hypotrophie ou d'aplasie médullaire signalées dans la littérature, qui surviennent après une crise de déglobulisation, et qui seraient liées à un facteur infectieux (S.L. LEIKIN).

b) L'érythroblastose est élevée, et le rapport lenco-érythroblastique est diminuée, souvent même inversé ; il est de 0,5 à 1,5 (normalement 4).

c) Elle est riche en sidéroblastes, et parfois en sidérocytes, ce qui traduit un métabolisme actif du fer.

Dans la moelle osseuse en effet le fer non hémoglobinique se présente sous deux aspects : la ferritine, non colorable par le bleu de Prusse mais dont la molécule est visible au microscope électronique (BESSIS), et la sidérine, objectivée par la coloration de Perls. Cette dernière, qui se présente sous forme de granulations, est trouvée :

— D'une part, dans certains érythroblastes polychromatophiles et orthochromatiques, les sidéroblastes (KAPLAN, ZUELZER, MOURIQUAND).

— D'autre part extra-érythroblastique, soit dans les cellules réticulaires, soit en amas paraissant extra-cellulaires.

— Enfin, on peut la trouver dans certains cas à l'intérieur d'érythrocytes appelés sidérocytes par GRUNEBERG.

La sidéroblastose varie normalement entre 35 et 80 % chez l'adulte, et peut descendre jusqu'à 25 % chez le nourrisson et chez l'enfant. Il est admis qu'elle est parallèle en général à la sidérémie (CROIZAT).

G. CHARMOT et col. pensent en conséquence que l'étude cytologique du fer médullaire renseignera le clinicien sur l'état et l'utilisation des réserves ferriques, et qu'elle lui permettra de mieux poser les indications d'un traitement martial non exempt de dangers, et d'en suivre les effets ; cette technique étant plus facile à pratiquer que les dosages de sidérémie. Et qu'ainsi chez certains drépanocytaires, et chez les malades atteints d'anémies hémolytiques congénitales en général, un traitement ferrique pourra être indiqué, sous contrôle médullaire, lorsque la sidérablastose sera nulle ou très basse (carence en fer de cause nutritionnelle, par ankylostomose, etc...).

3° Étude de l'hémoglobine

a) L'électrophorèse de l'Hb. des sicklanémiques a toujours révélé une tâche unique de migration, correspondant à de l'Hb. S seule.

b) L'épreuve de la dénaturation alcaline de cette Hb. n'a pas montré l'augmentation classiquement constante du taux d'Hb. R.D.A. Le taux d'Hb. R.D.A. n'était en effet augmenté que dans 2/3 des cas (de 5 à 25 %), et nul dans 1/3. CHARMOT et BERGOT

pensent qu'à ce point de vue, il faudrait admettre deux sortes de maladie drépanocytaire :

— dans l'une, l'Hb. A est entièrement remplacée par l'Hb. S, et il n'y a pas d'Hb. R.D.A.

— dans l'autre, en dehors de toute association thalassémique ou autre, l'Hb. S représente 75 à 95 % du total, le reste étant constitué par une fraction alcalino-résistante, et qui serait inégalement répartie dans les globules rouges pour SINGER et FICHER. De plus, le rapport Hb. S/Hb. R.D.A. varie chez le même malade, peut-être sous l'effet des crises hémolytiques. Chez ces sujets, la fraction R.D.A. pourrait être alors interprétée comme une Hb. de vicariance (pour BESNARD et col., chez le lapin rendu anémique, la synthèse de l'Hb. R.D.A. serait plus rapide).

Les auteurs notent en outre que d'une manière générale chez les malades à fraction R.D.A. en excès il y a :

— Une légère atténuation de l'anémie et des crises douloureuses.

— Une hépatomégalie et une splénomégalie plus fréquentes (les P.B.F. ne leur ont jamais montré les foyers d'érypthropoièse extramédullaire).

— Une augmentation habituelle de la solubilité au test d'ITANO (0,5 à 0,8 au lieu de 0,1 à 0,4).

— Une falciformation plus lente des hématies au test d'EMMEL.

— Dans les solutions hypotoniques la résistance globulaire est légèrement augmentée (en ce qui concerne l'hémolyse terminale).

— Enfin les altérations radiologiques osseuses sont un peu plus importantes.

Ils suggèrent l'hypothèse de l'intervention d'un facteur génétique, différent de celui de l'anémie méditerranéenne (inexistante au Moyen-Congo), qui pourrait exercer son effet chez certains sicklanémiques et pas chez d'autres. Cette dualité peut être rapprochée des observations faites :

— Par CALLENDER et col. en 1949, d'une part. La vie des hématies de sujets sicklanémiques varie suivant ces sujets de 13 à 60 jours. Chez un même malade, les différentes fractions de la population des hématies n'ont pas des durées de vie identiques. Si c'était le cas, la « ligne de disparition » des hématies transfusées d'un sujet sicklanémique à un sujet sain serait une droite à pente simplement plus rapide que normalement (les plus vieilles hématies étant détruites les premières) ; or on obtient une courbe à chute initiale rapide, qui traduit la destruction de la moitié environ des hématies transfusées en 8 à 10 jours ; une partie des hématies a, au contraire, tendance à survivre presque normalement.

— Par CHAPLIN, KEITEL et PATERSON, d'autre part. En marquant des hématies avec Fe_{59} ces auteurs concluent à l'existence de deux populations différentes de drépanocytes, dont l'une a une durée de vie beaucoup plus courte que l'autre.

c) Le Test d'ITANO.

Il a permis d'éliminer un double hétérozygotisme SD.

4° Étude des protéines du sang

A) *L'électrophorèse des protéines* a été pratiquée chez 15 enfants et interprétée, compte tenu des anomalies habituelles de l'enfant africain.

On note une augmentation des gamma-globulines, qui représentent jusqu'à 30 à 50 % des protéines totales ; alors que les enquêtes de BERGOT ont montré au Moyen-Congo un taux moyen de 25 % chez l'enfant.

Ces anomalies sont surtout marquées chez de grands enfants ; trois d'entre eux présentaient à la P.B.F. une fibrose étendue avec infiltration et surcharge ferrique très importante ; les taux de gamma-globulines étaient chez eux de 39, 42 et 50 %.

B) *Cryoglobulines et agglutinines froides.*

Les cryoglobulines et agglutinines froides ont été recherchés dans le sérum de 15 enfants ;

— Sur 11 souffrant de crises douloureuses (8 avec douleurs osseuses ou articulaires et 3 avec douleurs abdominales). Il existait 7 fois une cryoglobuline et 10 fois une agglutinine froide, celle-ci à des taux peu élevés (de 1/32 à 1/64 - Technique d'EYQUEM). Chez un enfant, cryoglobuline et agglutinine froide n'ont plus été retrouvées 1 mois après la crise douloureuse.

Dans un autre cas, la recherche, d'abord négative en période de sédation, a été positive lors de l'apparition de douleurs des avant-bras.

— Chez 4 enfants n'ayant, selon les parents, jamais présenté de crises douloureuses, il n'y avait ni cryoglobulines ni agglutinines froides.

Ces faits donnent à penser qu'un facteur plasmatique peut jouer un rôle dans la pathogénie des crises douloureuses. Un trouble vasomoteur des extrémités sous la dépendance de l'anomalie protidique, et analogue par exemple en syndrome de Raynaud, entraînerait une stase des hématies, d'où falciformation et thrombose capillaire.

5° Sidérinurie

La recherche de fer urinaire colorable par le bleu de Prusse

dans le culot de centrifugation des urines a été le plus souvent positive mais peu importante, alors qu'elle était négative chez les témoins, fait déjà signalé par DAMESHEK.

Ceci suggère qu'une partie de l'hémolyse est intravasculaire. Dans une autopsie, les cellules des tubes urinifères contenaient quelques grains d'hémosidérine.

A signaler chez 2 enfants une réaction de COOMBS directe transitoirement positive au cours d'une anémie hémolytique.

DONNÉES RADIOGRAPHIQUES

1° Osseuses

On décrit classiquement :

— Au niveau des os longs un élargissement de la cavité médullaire avec amincissement de la corticale ; par la suite, un épaississement de la corticale peut, au contraire, se manifester.

— Au niveau du crâne un épaississement du diploë, plus marqué sur les pariétaux que sur le frontal. L'ostéoporose est fréquente ; l'aspect en poils de brosse est assez rare (6 % des cas de COLE, 2 cas nets et deux ébanches sur les 48 malades de TORI).

— En Amérique, ont été décrites des images de nécrose aseptique des os (tête du fémur). DIGGS insiste sur des images claires de petites dimensions, traduisant des zones d'ostéolyse.

— La fréquence des ostéomyélites est aussi signalée.

A Brazzaville, à propos de 40 cas parmi les 63 observations que nous rapportons, G. CHARMOT, J. MONFORT, R. RAYNAUD et M^me^ E. CHARMOT ont tiré les enseignements suivants de la confrontation des clichés radiographiques avec les données de la clinique, de l'évolution et de l'hématologie :

A) DONNÉES RADIOGRAPHIQUES :

a) *Au niveau du crâne :* Dans 70 % des cas existent des modifications de l'aspect normal, plus ou moins importantes, mais toujours indiscutables :

— Avant tout un épaississement des os de la voûte, pouvant atteindre 1,8 cm. chez des enfants de 7 à 10 ans, avec augmentation de la densité. Cet épaississement intéresse le frontal (dans sa portion verticale surtout) et les pariétaux, peut-être d'apparition plus précoce et un peu plus marquée au niveau du frontal. On note parfois un aspect massif de l'apophyse basilaire et des clinoïdes postérieures.

— L'ostéoporose, sous une forme microaréolaire, était 10 fois importante et souvent, mais non toujours, associée à l'épaississement des os de la voûte.

— Enfin, il existait quatre fois une belle image en « poils de brosse » (forêt d'épingles des Anglo-Saxons)), image plus discrète dans trois autres cas, soit 17,5 % au total. Il s'agissait d'enfants

âgés de plus de 3 ans. Cette image prédominait sur les pariétaux, dont l'épaississement était particulièrement important.

Il n'a pas été noté d'altérations nettes des os du massif facial, dont la pneumatisation a toujours paru normale.

Donc, par rapport aux données classiques, l'épaississement de la voûte cranienne semble intéresser aussi souvent le frontal que les pariétaux, et l'aspect en poils de brosse paraît moins rare.

b) *Au niveau du squelette périphérique :* Les altérations sont moins fréquentes. Recherchées chez 22 malades elles existaient 8 fois ,36 %).

— Sur les diaphyses des os longs, ce sont : soit un élargissement du canal médullaire, avec amincissement de la corticale en rapport avec l'hyperplasie médullaire ; soit, au contraire, des images de construction osseuse, en rapport avec le stade de prolifération ostéoblastique. Les auteurs en ont observé la traduction radiologique à 2 degrés : l'hyperostose simple par prolifération endopériostée, et cette même hyperostose à laquelle se surajoute un aspect pétrifié de tout le squelette, dont il a été vu un cas chez un enfant de 8 ans (l'aspect radiologique était superposable à celui de la maladie d'ALBERS - SCHOENBERG, le myélogramme était riche, la rate était grosse ; l'enfant est décédé à son domicile).

— Il existait une fois des stries transversales calcifiées de la métaphyse et une fois un aspect feuilleté du périoste. Il n'a pas été vu de fracture pathologique.

— L'ostéoporose du squelette des pieds ou des mains est fréquente.

— Les images d'infarctus osseux sur lesquelles insistent les Anglo-Saxons ont semblé rares. Les auteurs n'ont discuté que deux fois des images lacunaires des métacarpiens et des phalanges, et n'ont jamais vu de nécrose de la tête du fémur. TORI signale aussi la rareté de ces images.

c) Un retard dans les points d'ossification est pratiquement constant, mais difficile à préciser en l'absence de données d'état-civil chez un grand nombre de malades.

d) Des radiographies pratiquées chez une hutaine de malades en crise douloureuse osseuse n'ont jamais montré de lésions localisées au niveau de la zone douloureuse, à moins, bien entendu, qu'il ne s'agit d'une ostéomyélite (19 % des malades).

Chez 30 enfants hétérozygotes, les auteurs n'ont relevé qu'un seul épaississement de la voûte, discret, avec ostéoporose, chez une fillette de 10 ans.

En résumé, il faut retenir la fréquence des altérations osseuses dans la drépanocytose homozygote ; c'est sur le crâne, cliché de profil, qu'elles sont le plus évidentes.

Elles consistent essentiellement en un épaississement du frontal et des pariétaux. Dans les cas extrêmes, et plutôt au cours de la troisième enfance, l'image en poils de brosse peut apparaître. Les altérations des os longs sont en général moins marquées, mais la fréquence des ostéomyélites pose un problème très intéressant.

Ces modifications osseuses sont donc à peu près superposables à celles de la thalessémie majeure, et les différences sont de peu d'importance : lésions plus marquées sur le frontal, et massif facial plus atteint dans la maladie de COOLEY, semble-t-il. Les altérations du squelette ne sont pas spécifiques d'une hémoglobinose donnée, et elles doivent relever d'une pathogénie commune. Seule la fréquence des ostéomyélites donne une note particulière à la drépanocytose majeure.

B) CONFRONTATIONS RADIOCLINIQUES :

Il est intéressant de se demander quels sont les facteurs conditionnant ces altérations radiologiques, et les différences d'intensité d'un malade à l'autre. Pour ce faire les auteurs ont classé leurs dossiers en trois groupes, selon la gravité de la maladie, et dans chaque groupe ils ont classé les sujets par âge croissant :

a) Le premier groupe est celui des formes relativement bénignes (nombre de G.R. habituellement supérieur à 3 millions de mm^3). Il comprend 14 malades, dont 7 âgés de plus de 6 ans. Il n'existe que 6 fois des anomalies radiologiques, chez des enfants âgés de plus de 4 ans, et toujours discrètes.

b) Le deuxième groupe est celui des formes de gravité moyenne (2 à 3 millions de G.R./mm^3 en dehors des crises hémolytiques). Il comprend 16 malades, âgés de 1 à 14 ans, dont 5 de plus de 6 ans.

Il existe 12 fois des altérations osseuses modérées ou importantes. Elles sont constantes au-dessus de 2 ans, et les plus importantes se voient chez les enfants les plus âgés. Il y a six aspects en poils de brosses.

c) Enfin le troisième groupe rassemble les cas les plus graves (G.R. aux environs de 2 millions, en dehors des poussées d'hyperhémolyse). Il compte 10 enfants, âgés de 8 mois à 8 ans. Les anomalies radiologiques sont constantes et existent chez les 5 enfants de cette série âgés de 8 mois à 1 an ; là aussi elles s'accentuent avec l'âge. Il y a une très belle image en poils de brosse avec ostéopétrose généralisée à tout le squelette chez un enfant de 8 ans.

Malgré ce qu'a de critiquable cette classification, basée autant sur l'observation clinique que sur des examens hématologiques répétés portant sur des périodes de 1 mois à 1 an, il n'en ressort pas moins très clairement, semble-t-il, le rôle de deux facteurs :

— La gravité de la maladie hémolytique, qui peut différer notablement d'un homozygote à un autre.

— L'âge, les lésions s'accentuant lentement à mesure que l'enfant grandit, sauf dans les formes relativement bénignes et peu hémolysantes (un des malades, adulte homozygote, est discrètement anémique et a un squelette normal).

En somme, dans les formes relativement bénignes de l'anémie drépanocytaire, les altérations osseuses sont inconstantes et toujours discrètes ; dans les formes très graves, elles sont précoces, pouvant être manifestes avant l'âge de 1 an ; si le malade survit, elles s'accentueront avec l'âge pour devenir très importantes.

L'examen radiographique du squelette, et en particulier du crâne, a ainsi sa place dans le bilan d'une drépanocytose homozygote. La précocité des altérations, et aussi leur intensité pour un âge donné, ont un intérêt pronostic évident.

On voit donc que l'opinion de G. CHARMOT et col. diffère de celles de certains auteurs, pour lesquels il n'y a pas de parallélisme entre l'anémie et les modifications osseuses.

Les auteurs ne pensent pas qu'il faille faire appel à la coexistence d'un facteur génétique responsable de la dystrophie osseuse. Ils ajoutent que la raison des différences de gravité d'un homozygote à l'autre est inconnue. La seule explication est l'existence de plusieurs fractions de l'Hb. S, conditionnant des gravités différentes (ROCHE et DERRIEN). On en connaît d'ailleurs deux, semble-t-il. Peut-être aussi s'agit-il de différences portant sur le stroma des hématies, et non plus sur le groupement prosthétique, et entraînant des différences d'intensité dans l'hémolyse.

C) PATHOGÉNIE

Le phénomène de base est l'hyperplasie de la moelle érythroformatrice, avec extension de son territoire normal. Cette stimulation médullaire est elle-même la conséquence du raccourcissement de la durée de vie des globules rouges. Cette hyperplasie entraîne un élargissement du diplöé ou des canaux médullaires par rapport aux corticales. Dans un deuxième stade une prolifération ostéoblastique sera au contraire à l'origine d'un épaisissement des corticales, aux dépens de l'espace médullaire, avec parfois surcharge calcique.

Ainsi s'expliquent les rôles de la gravité et de la durée de la maladie, que les confrontations radiocliniques ont mis en évidence, et que ORSINI et BADETTI ont admis dans la pathogénie des lésions osseuses de la maladie de COOLEY.

Le problème des ostéomyélites est assez particulier à la drépanocytose. On admet en général le processus suivant : des hématies falciformées viennent thromboser des capillaires du tissu osseux, d'où infarctus, se traduisant cliniquement par une crise douloureuse. Le foyer nécrotique, selon les cas, restera aseptique ou se surinfectera,

d'où alors ostéomyélite. De fait, les résultats encourageants qu'ont obtenu les auteurs grâce à l'Acétazolamide dans le traitement des crises douloureuses sont en faveur du rôle de la falciformation in-vivo. Mais ils ajoutent que la réalité est probablement plus complexe, et qu'il intervient probablement un trouble vasomoteur, suggéré par la fréquence des phénomènes de cryoprécipitation et d'agglutination à froid des hématies chez ces malades. Ainsi, un vasospasme entraînerait une stase assez prolongée pour que de nombreuses hématies soient falciformées d'une manière irréversible, d'où thromboses capillaires.

Conclusions :

— L'examen radiologique du squelette, du crâne en particulier, est aussi important dans l'anémie drépanocytaire que dans la maladie de COOLEY.

— Les altérations osseuses sont sous la dépendance de deux facteurs :

- l'âge de l'enfant,
- la gravité de la maladie, assez variable d'un cas à l'autre.

— Cet examen radiographique doit faire partie du bilan du malade et compte parmi les éléments du pronostic : c'est la précocité surtout des altérations qui est péjorative.

— Les ostéomyélites, fréquentes et graves, posent un problème intéressant.

— En outre, ces études apportent leur contribution au chapitre de pathologie générale du retentissement sur le système osseux d'une anomalie héréditaire de l'hémoglobine.

2° **Données radiographiques thoraciques**

Il existait dans 9 cas (15 %) une cardiomégalie plus ou moins marquée chez des malades qui présentaient par ailleurs à l'auscultation, le plus souvent, un bruit de galop, et dont la gravité clinique était cotée ++ ou +++.

Les âges sont : 9 mois, 1 an, 1 an, 3 ans, 4 ans, 4 ans, 5 ans, 7 ans, 10 ans.

— Chez deux le nombre de G.R. était en moyenne, en dehors des poussées d'hémolyse, inférieure à 2 millions mm^3. Chez les autres, il était compris entre 2 et 3 millions mm^3.

Le degré d'anémie semble conditionner directement celui de la dilatation cardiaque.

CHAPITRE IV

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude anatomopathologique n'a été faite chez nos malades qu'au niveau du foie.

Dans l'anémie drépanocytaire la participation du foie est le plus souvent évidente. G. CHARMOT, R. DEPOUX, R. RAVISSE et col., d'après 29 examens histologiques du foie pratiqués à l'I.P. de Brazzaville chez des malades de l'Hôpital Général (26 ponctions, biopsies et 3 autopsies) ont établi que :

1. - Il existait trois fois un état précirrhotique et deux fois une cirrhose confirmée.

2. - A peu près constamment existe la triade suivante :

a) Hypertrophie réticulo-endothéliale, souvent très marquée.

b) Dilatation des capillaires sinusoïdes, s'accompagnant le plus souvent d'encombrement par des débris d'hématies.

c) Dépôts ferriques dans les cellules de Küpfer (26 fois sur 29). Et parmi les trois sujets dépourvus de dépôts ferriques kupfériens, l'un était gravement ankylostomé, et un autre semblait souffrir d'une carence ferrique (absence de sidéroblastes dans la moelle osseuse).

Il existait, en outre, huit fois des dépôts ferriques parenchymateux, quatre fois importants. L'hépatomégalie était constante dans ces cas. Aucun de ces malades n'avait été transfusé.

Cette surcharge ferrique est en relation avec l'hyperhémolyse, mais son importance suggère une augmentation de l'absorption intestinale du fer.

CHAPITRE V

SENSIBILITÉ ET RÉSISTANCE AUX INFECTIONS ET PARASITOSES

Divers facteurs anémiants peuvent venir interférer avec la drépanocytose :

1° Un des plus redoutables, et des plus répandus au Moyen-Congo, est l'ankylostomose ; la plupart des sujets sont parasités dès l'enfance (69 % des enfants dans la région de Brazzaville).

Divers auteurs se sont attachés à comparer les taux d'infestation par ankylostome chez les drépanocytaires et chez les non-drépanocytaires. G. CHARMOT et REYNAUD, à Brazzaville, ont tiré les conclusions suivantes :

— Les Hétérozygotes ne bénéficient d'aucune protection vis-à-vis du parasite (taux d'infestation de 64 %, donc identique à celui trouvé dans les enquêtes globales sur l'ankilostomose). JACOB (1957) constate la même chose après enquête dans le village de Senda près de Tororo ; de même, les LAMBOTTE - LEGRAND (le taux de sicklémiques et celui des porteurs d'ankylostomes sont les mêmes, 23 %, parmi la population infantile de Léopoldville). Au contraire, lorsqu'ils sont parasités, ils paraissent plus anémiques que les enfants indemnes de la tare sanguine. D'une manière générale d'ailleurs, les auteurs pensent que les sicklémiques sont plus sensibles à certains facteurs d'agression globulaire que les individus normaux.

— Les Homozygotes sont nettement moins parasités par l'ankylostomose que les enfants indemnes de la tare ou porteurs du simple trait drépanocytaire (26 %).) Cette infestation parasitaire pourrait donc bien être influencée par la nature de l'hémoglobine de l'hôte, comme se le demandait déjà RAPER. Cette relative protection vis-à-vis de l'ankylostome, si elle devait être confirmée, ne saurait jouer aucun rôle dans la transmission de la tare, les homozygotes n'atteignant pratiquement jamais l'adolescence.

2° *Le paludisme.*

La question des relations drépanocytose-paludisme a été soulevée à propos du problème de la persistance dans une population du gêne S malgré sa déperdition par le taux élevé de mortalité avant l'âge de la reproduction chez les homozygotes. Le calcul prévoit en effet que si la fréquence du gêne S dans une population d'adultes à un moment donné est q_0, elle sera, au bout de n générations, parmi les adultes, de :

$$q^n = \frac{q_0}{1 + nq_0}$$

En théorie, les valeurs de q pour les générations successives se traduisent donc graphiquement par une courbe décroissant dans le temps et tendant vers zéro.

En réalité, cette fréquence garde une valeur remarquablement constante. Il y aurait donc des facteurs de compensations :

— On a prouvé qu'il ne s'agit pas d'une fertilité plus grande des sujets sicklémiques par rapport aux sujets normaux (HIERNAUD, 1952 ; NEEL, 1956), ni d'une mutation du gêne normal en gêne S, qui existe probablement mais à des taux certainement insuffisants (VANDEPITTE et col., 1955).

— Certaines études sont en faveur d'une mortalité moins grande avant la reproduction chez les sicklémiques que chez les non sicklémiques, notamment par paludisme (ALLISON, 1954 ; HIERNAUD, 1955, etc...). VANDEPITTE précise même, d'après ses études personnelles, que la protection conférée par la sicklémie contre le paludisme est très significative chez les enfants, pour devenir inopérante à partir de l'âge de 10 ans ; que cette protection ne se manifeste que si la parasitémie est supérieure à 1.000 parasites par mm^3 (pour une parasitémie plus basse le sicklémique se comporte comme le sujet normal), et que cela expliquerait la faible mortalité par accès pernicieux chez les drépanocytaires.

— HEUSE (1956-57) ajoute que les sicklémiques sont généralement plus intelligents que les non-sicklémiques, et qu'une des causes de la persistance du gêne S pourrait être une réussite socio-économique plus grande (entre autres la polygamie).

Mais ces questions intéressantes ne sauraient, encore une fois, avoir d'incidence pour les sicklanémiques, qui ne sont pratiquement jamais reproducteurs.

En ce qui concerne les 63 observations que nous rapportons, il a été fait dans tous les cas une recherche de plasmodiums en goutte épaisse ; elle s'est révélée 18 fois positive (29 %). Ce taux correspond à celui de l'infestation moyenne de la population infantile à Brazzaville. Il aurait été intéressant de faire une numération de G.R. parasités/mm^3 de sang, qui aurait peut-être permis de conclure ou non à une résistance de ces enfants ; quoi qu'il en soit, si quelques-uns ont pu faire quelques accès palustres en cours d'hospitalisation, aucun n'a fait de syndrome malin (un seul cas, discutable).

L.-J. ANDRÉ et E. ANDRÉ - GADRAS ont trouvé au Gabon (district de Mitzic) que les sicklémiques résistent mieux à la lèpre, et réalisent volontiers des formes plus bénignes de l'affection, que les non sicklémiques. Ils y voient un des mécanismes réalisant la conservation du gêne drépanocytaire.

CHAPITRE VI

THÉRAPEUTIQUE

1. — Elle est à priori décevante et purement palliative. On traitera les carences et parasitismes associés, cela va de soi. Les infections intercurrentes, toujours redoutables, seront soigneusement et énergiquement combattues.

— En principe, la vitamine B 12 est inutile et le fer est contre-indiqué. Cependant, l'absence de sidéroblastes dans la moelle, conséquence d'une déperdition ferrique par ankylostomose ou déficit d'apport (nourrisson trop longtemps au sein, selon les coutumes locales), a pu conduire à donner du fer.

— La cortisone n'a pas donné de résultats probants.

— L'oxygène peut être utile.

— Les transfusions seront faites à la demande, lorsque l'anémie est menaçante. Leur danger est l'apparition d'une hémochromatose transfusionnelle, aussi a-t-on pu préconiser de petites exsanguino-transfusions.

— Les anticoagulants ont été essayés un peu théoriquement, dans le traitement des accidents attribués aux thromboses.

2. — *La splénectomie.*

Son indication et son efficacité chez les drépanocytaires est très controversée.

Certains auteurs (SPRAGUE C.-C. ; PATERSON J.-C.-S.) pensent que le processus hémolytique de la sicklanémie est favorisé quand la rate est présente. Cette constatation est en accord avec le fait souvent admis que la sicklanémie diminue de sévérité chez l'adulte dont la rate s'est atrophiée, et chez l'enfant après splénectomie. SPRAGUE et PATERSON ont prouvé expérimentalement ce rôle nuisible de la rate, en rendant radioactifs les G.R. d'un sujet sicklanémique : ils ont constaté que la demi-vie de ces G. R., qui est de 3,7 jours chez les sicklanémiques porteurs d'une grosse rate, devient égale à 11,4 jours après splénectomie ; et elle est de 10 jours chez les sicklanémiques dont la rate s'est atrophiée. Ces auteurs n'ont pas trouvé de résultats aussi nets chez des sicklémiques.

LEVIN et col., eux, ont eu chez des sicklémiques des résultats plus heureux : ils ont créé chez ceux-ci une hypoxie expérimentale (atmosphère d'azote et d'oxygène à tensions partielles variables)

d'une durée de 60 à 90 minutes, pendant laquelle ils leur injectaient des hématies drépanocytaires marquées par des éléments radioactifs. Ils ont procédé à des mesures de radioactivité au niveau de la rate, du foie et du cœur, et ils ont mesuré le temps de survie des hématies.

Résultats : une hypoxie telle que la tension partielle d'oxygène corresponde à celle qui existe à une altitude de 7.000 ou 8.000 pieds (bien supportée par les sujets normaux) entraîne chez les sicklémiques une augmentation de la radioactivité dans la rate et une diminution concomitante dans le foie. Cela dure pendant les 4 à 5 jours qui suivent l'expérience, et la durée de la « séquestration » des hématies dans la rate semble être fonction de la durée de l'hypoxie. En même temps, la durée de vie des hématies (la demi-vie radioactive) diminue, et ne revient à son chiffre normal que quand la radioactivité du foie et celle de la rate sont redevenues normales.

En réalité jusqu'à présent la splénectomie reste une intervention dangereuse chez ces sujets affaiblis, et ses résultats cliniques sont décevants.

3. — En 1957, l'Acétazolamide (= Diamox) a été préconisé par HILKOVITZ. Le corps inhibe l'anhydrase carbonique et diminue la quantité de CO_2 en solution dans le plasma ; et le Diamox n'agit pas in-vitro si le sang est désoxygéné. On peut donc supposer qu'il entravera la falciformation in-vivo, en diminuant dans le plasma la tension partielle du CO_2 et en retardant ainsi la dissociation de l'Hb. O_2.

G. CHARMOT et R. REYNAUD, en 1957, ont expérimenté le Diamox à l'Hôpital Général de Brazzaville et ont conclu que le produit paraît agir sur les crises douloureuses, dont l'évolution semble écourtée, et peut-être aussi sur les crises hémolytiques. Ils pensent qu'un traitement discontinu pourrait avoir un effet préventif sur les accidents hémolytiques ou douloureux.

A signaler que L.-J. ANDRÉ, à l'Hôpital Militaire Michel-Lévy, sur deux adultes AS, a observé l'inhibition du test d'EMMEL après prise orale d'une dose unique de 300 mg. de sulfone-mère. L'inhibition de la falciformation provoquée durait 7 jours, ce qui correspond à la durée d'élimination de la sulfone.

QUELQUES OBSERVATIONS

I. — **Exemple de forme très douloureuse :**

YOUM... Joséphine, âgée de 2 ans. Hospitalisée le 24 novembre pour primo-infection tuberculeuse, avec état général médiocre, hypotrophie (poids 8,7 kg.), toux, cuti positive, adénopathies médiastinales bilatérales. Foie et rate normaux.

Traitement par I.N.H. et stepto.Apyrexie en 15 jours. Gain de poids de 3,100 kg. en 2 mois.

A été suivie pendant 16 mois, jusqu'au 12 mars 1958, au cours desquels se sont produites plusieurs crises douloureuses :

Le 12 mars 1957 : douleurs au niveau des M.S., du M.I.G. et du pied droit. Tout le M.I.G. est augmenté de volume. Les réflexes sont normaux.

Le 15 mars, les douleurs augmentent au niveau des extrémités: les deux pieds sont gonflés et refroidis ; les mains sont aussi très douloureuses. Les urines sont pigmentées; la radiographie montre une ostéoporose et quelques petites lacunes au niveau des phalanges.

Régression en quinze jours.

Le 18 juin : poussée douloureuse au niveau du coude droit.

Le 10 juillet : douleurs au niveau des deux pieds ; surtout le pied droit, qui est gonflé, chaud. Les pulsations artérielles sont normales. La cuisse droite est douloureuse et gonflée. L'état général est bon.

Mêmes manifestations le 2 août.

Le 28 août : tuméfaction douloureuse des mains et des pieds, avec refroidissement.

Le 12 octobre : douleur du poignet gauche pendant trois jours, puis état subfébrile.

Le 27 novembre : depuis trois jours, douleurs au niveau des mains et des pieds. La jambre gauche est œdématiée, très douloureuse (la pression du tibia est insupportable). Le coude gauche est chaud, distendu, très douloureux.

Le test d'Emmel : falciformation subtotale en deux heures le 16 janvier 1957 (nulle en deux heures le 12 mars 1958).

Etude de l'hémoglobine : — Hb S seule à l'électrophorèse.
— Existence d'Hb R.D.A.

Sang : formules et numérations ;

	24-11-15	30-11-56	18-12-56	7-1-57	10-7-57	12-3-58
— Globules rouges	2.200.000	1.800.000	3.150.000	2.600.000	2.900.000	3.000.000 (dont quelques-uns falciformés)
— Taux d'Hb (Gowers)	70	30	60	70		
— Globules blancs	15.000	26.000	15.000	19.600		
— Poly	70	29	40	30		
— Eosino	1		18	17		
— Normoblastes		10	4	1		
— Réticulocytes					4,4 %	

Le 30 novembre 1956 :
— Densité du sang : 1040.
— Densité du plasme : 1028.
— Homatocrite : 17.
— Hb = 5,8 %. Valeur globulaire moyenne : 100. Concentration globulaire moyenne en Hb : 34 %. Taux moyen globulaire en Hb : 34 mgs.
— Protéines : 80 g/litre.
— Radiographies du crâne et du bassin : R.A.S.
— Fond d'œil : microanévrysmes.
— Urines : traces de pigments au moment de certaines crises.
— Selles : Œufs d'ankylostomes.

Famille : Mère : A.S. - R.D.A. : 0 - Est tuberculeuse.
Père : A.S. - Emmel positif.
1 frère mort à l'âge de deux ans d'une affection fébrile et anémique. Aurait eu des gonflements au niveau des pieds.

II. — **Exemple de forme peu anémique, avec ostéomyélites.**

INION... Romuald, âgé de 1 an. Hospitalisé le 11 mars 1958 pour syndrôme diarrhéique fébrile (T° à 39, irrégulière).

Bel enfant, nourri exclusivement au sein; motricité, dentition et poids sont normaux. Faciès sensiblement normal. Conjonctives un peu pâles. Foie dans ses limites ; la rate déborde le rebord costal de un travers de doigt.

Le 14 mars : oédème important, tendu, chaud, des quatre derniers doigts de la main gauche (sauf le pouce), intéressant les premières et deuxièmes phalanges et respectant les dernières. Mêmes manifestations au pied gauche, avec une petite zone de fluctuation à la partie externe de la face dorsale ; la ponction ne ramène rien. Il existe aussi un oédème, mais plus discret, à la main droite et au pied droit. L'enfant est grognon et souffreteux.

Le 17 mars, la situation s'aggrave :

A la main gauche, les doigts sont boudinés, la peau est violacée et chaude, les ongles sont décolorés (la troisième phalange est toujours respectée) ; à la main droite, il y a un gonflement important de la paume et de la face dorsale, avec zone fluctuante au niveau du 5e métacarpien ; au pied gauche, le gonflement s'accentue.

Le 19 mars, la ponction des zones fluctuantes évacue un pus

crémeux et verdâtre. La culture révèlera Salmonella Saint-Paul.

Le 22 mars, incisions de la main droite (élimination d'un fragment osseux du carpe) et du pied gauche.

Amélioration progressive et apyréxie à partir du 23. Sort le 8 avril, emmené par ses parents.

Traitement : — Diamox : 1/2 comprimé par jour du 17 au 22 mars.
— Tifomycine du 23 mars au 8 avril.

Test d'Emmel : falciformation partielle au bout de 24 heures, avec formes en feuille de houx.

Hémoglobine : Hb S seule à l'électrophorèse.
R.D.A. : 19 %, puis 17 %.
Solubilité par le test d'ITANO : 0,55.

Sang : Formules et numérations :

	12-3-58	21-3	1-4
— G. rouges	3.090.000	2.700.000	3.400.000
— Hb. (Gowers)	75	40	40
— G. blancs	12.000	22.000	16.600
— Poly	68	68	28
— Eosino	0	0	0
— Normoblastes	0	5	0
— Reticulocytes		1,8 %	

Protéines = 52 g/litre
— Albumines : 38 %
— Globulines : Alpha$_1$: 8 %
Alpha$_2$: 13 %
Bêtas : 13 %
Gammas : 28 %

Fiche réticulo-endothéliale :
— Présence de cryoglobulines
— Agglutinines froides : 1/16 à la 18e heure (technique de Eyquem).

Moelle osseuse très riche. Pas de réaction normoblastique prononcée. Falciformation totale avec filaments. Sideroblastes : 15 %.

Radiographies :
— des mains (le 15 mars) : images de fonte des os du carpe, avec petites zones lacunaires des phalanges.
— du crâne : R.A.S.

Selles : R.A.S.

Famille :
— Mère : A.S. - R.D.A. : 0 - ITANO : 2,1.
— Père : A.S. - R.D.A. : 0 - ITANO : 1,6.
— 3 frères, tous vivants et ayant bon aspect.

Un seul a été examiné au point de vue biologique. Résultats : Hb : A.S. - R.D.A. : 0 - ITANO : 1,6.

III. — Exemple de formes différentes de l'affection dans une même fratrie.

a) M'POU... Jean. 13 mois. Hospitalisé le 11 juin 1957 pour poussées hémolytiques fébriles. A l'entrée: poids 7,7 kg. (passera à 8,7 kg. en deux mois), conjonctives à peu près normales, foie et

rate débordent le rebord costal de deux travers de doigt. Traité par transfusions à la demande.

Emmel : Falciformation positive à la première heure, totale avec filaments au bout de 24 heures.

Hémoglobine : Hb S seule.
R.D.A. : 8 %
ITANO : 0,3.

Sang : Formules et numérations :

	12-6-57	8-7-57	16-7-57	19-7-57
— G. rouges	2.500.000	1.900.000	1.700.000	3.000.000
— Hb. (Gowers) ..	50 %	45 %	35 %	
— G. blancs	15.400	15.000	11.000	
— Poly	57	63	33	
— Eosino	2	5	20	
— Normoblastes ..	3	4	2	

transfusé les 17-7-1957

Pas d'hémolyse spontanée à l'étuve.

Mac-Lagan : 29 U. Vernes.

Moelle osseuse riche. Normablastose et mégacaryocytose importantes.

Radiographies osseuses : R.A.S.

Urines: sidérinurie + le 20 juin; 0 le 2 juillet; + le 13 juillet; + + le 1er août.

P.B.F. : parenchyme normal. Légère hypertrophie réticulo-endothéliale.

Glycogène abondant. Pas de fer.

Selles : œufs d'ankylostomes.

Revu le 26 mars 1958: Assez bon état général. Le foie déborde encore un peu, la rate est dans ses limites. Le faciès est très évocateur avec bosse frontale médiane et bosses pariétales, racine du nez élargie.

b) Un frère, Denis, âgé de 3 ans 1/2.

Egalement homozygote. Assez bon état général ; conjonctives un peu pâles, sans subictère. Le foie déborde légèrement le rebord costal, la rate est dans ses limites. Le faciès est évocateur et les radiographies du crâne montrent des images de poils de brosse. Le nombre des globules rouges/mm^3 est 2.160.000 (le 26 mars 1958), la sidérinurie est positive.

c) Un autre frère, Grégoire) âgé de 5 ans 1/2. Hétérozygote. Bel enfant. Rien à signaler cliniquement, ni radiologiquement. Le nombre de globules rouges/mm^3 est de 3.600.000 (le 26 mars 1958).

d) La mère, hétérozygote, a un crâne assez évocateur. Le test d'Emmel est négatif ; la moelle osseuse est riche (avec un rapport granulocytes/érythroblastes = 2).

Le père, également A.S., a un crâne discrètement évocateur.

IV. — **Exemple de manifestations nerveuses :**

Ga..., fillette de 7 ans. A l'entrée, le 3 avril 1958, à l'Hôpital Général : faciès très déformé, avec crâne turriforme, front étroit, yeux en amande, racine du nez applatie et élargie, pommettes saillantes, maxillaire supérieur proéminent, avec incisives supérieures saillant en avant ; petite hypertrophie des parotides.

Ictère franc, conjonctives peu décolorées. Abdomen volumineux, membres grêles. Le foie déborde de quatre travers de doigt, il est dur; la rate déborde de quatre travers de doigt, dure. Tachycardie, avec ébauche de galop.

Nerveux : les réflexes tendineux sont vifs aux quatre membres ; petit clonus des pieds ; Babinsky bilatéral ; sensibilité normale à la piqûre ; le psychisme paraît retardé. La marche est peu troublée.

Le 20 avril : disparition à peu près complète des signes pyramidaux.

Le 25 avril : l'ictère a regressé partiellement.

Le 27 avril : a eu des douleurs abdominales dans la nuit.

Le 28 avril : poussée fébrile à 38°, avec apathie. Se répète le 30 avril, le 3 mai.

Le 8 mai : état général très amélioré.

L'ictère est moins marqué ; le foie et la rate sont à trois travers de doigt, il n'y a plus de clonus ni de Babinski, mais les tendineux sont toujours très vifs

Test d'Emmel : falciformation sub-totale en deux heures avec filaments.

Hémoglobine : Hb S seule à l'électrophorèse
Hb R.D.A. : traces le 10 avril; 7 % le 27 avril; 5 % le 19 mai.
ITANO : 0,5.

Sang : Formules et numérations :

	4-4-58	14-4-58	6-5-58	29-5-58
— G. rouges	1.400.000	2.100.000	3.200.000	2.150.000
Hb. (Gowers)	35	40	70	51
— G. blancs	15.000	13 %	16.000	
— Poly	60	1,9 %	60	
— Eosino	1		2	
— Normoblastes ..			1	
— Réticulocytes ..	2,1 %		1,4	

Pas d'hémolyse spontanée à la glacière ni à l'étuve.

Résistance globulaire aux solutions salées : Hi : 4 — Ht : 2.

Cryoglobulines : +

Agglutinines froides : 1/8

Gélification sérique : + + + en 15 heures

Electrophorèse du sérum :
— Albumines : 33 %
— Globulines : Alpha$_1$: 4 %
Alpha$_2$: 5 %
Bêtas : 8 %
Gammas : 50 %
— Fer sérique : 240 micro-mg.

Moelle osseuse : riche. G/E = 0,6.
80 % sidéroblastes, assez nombreux sidérocytes.

P.B.F. : Infiltrations inflammatoires assez abondantes avec début de prolifération fibroblastique, faisant redouter la possibilité d'une évolution vers la cirrhose. Hypertrophie réticulo-endothéliale. Thrombi biliaires dans les canaux. Granulations ferriques extrêmement abondantes, davantage, semble-t-il, dans les cellules hépatiques que dans les cellules de Kupfer. Glycogène assez abondant.

Biopsie cutanée : pas de fer.

Sidérinurie : + + le 29 avril ; + le 5 mai.
Coombs direct et indirect : 0.
Selles : ankylostomes.
Goutte épaisse : 0.
Traitement : Diamox : 1/4 de comprimé du 5 au 18 avril, du 3 au 7 mai ; puis, traitement discontinu du 14 mai au 1er juin.

V. — **Exemple de décès par anémie aiguë :**

FOU..., fillette de 9 ans. Hospitalisée en mai 1958 pour ictère intense, avec anémie et état subfébrile. Avait des antécédents de douleurs abdominales et articulaires.

Tableau à l'entrée :

— Crâne en tour, bosses pariétales développées, yeux globuleux, nez écrasé, incisives supérieures en avant, gros foie sensible, rate non palpable.

— Sang : Globules rouges : 1.240.000
Hb (Gowers) : 40 %
Globules blancs : 75.000
Normoblastes : 16 %
Réticulocytes : 6 %.

Emmel : Falciformation sub-totale en deux heures (formes longues avec filaments et formes courtes) ; falciformation totale en 24 heures, avec les mêmes images.

Goutte épaisse : 0.

Hémoglobine : Hb S seule à l'électrophorèse
R.D.A. : traces (taux inférieur à 1,5 %)
ITANO : 0,3.

Bilirubinémie totale : 366 mgs.

Urines : Traces d'albumine.
Présence de pigments biliaires.

Evolution : ascension thermique et mort le cinquième jour, dans un tableau d'anémie aiguë avec ictère intense.

Données de l'autopsie et de l'examen histologique des organes:

— **Rate** : très atrophiée (poids : 8 grammes)

— **Foie** : lésions inflammatoires très discrètes ; hypertrophie réticulœndothéliale considérable ; cellules de Kupfer gorgées de pigment. La coloration de Perls montrait du fer en abondance dans les cellules de Kupfer et uniquement dans ces cellules.

— **Reins** : pigment abondant dans les tubes contournés et dans les tubes excréteurs.

Famille :
— Père et mère A.S.
— Deux frères : bonne présentation
— Une sœur décédée.

CONCLUSIONS

1. — Dans une première partie, nous avons fait une analyse des travaux les plus récents portant sur la structure physico-chimique de l'Hb. S, et sur la physiopathologie des syndromes drépanocytaires.

a) La structure de l'Hb. S. est mal connue. On ne sait exactement sur quelles bases moléculaires (structure spatiale pour les uns, composition chimique pour les autres) reposent ses différences de comportement physico-chimique d'avec l'Hb. A.

b) Comme l'ont démontré expérimentalement GREENBERG et col., c'est la quantité d'Hb. S contenue dans les G.R. qui conditionne le degré de falciformation. Dans la Sicklanémie, l'Hb. S est seule présente dans les hématies, à l'exclusion de tout pigment normal de type adulte. (Une petite quantité d'Hb. R.D.A. peut être présente à côté de l'Hb. S.)

Quant à la responsabilité unique du phénomène de la falciformation dans l'hémolyse et les crises douloureuses, elle est discutée. Il faut retenir l'hypothèse de l'intervention possible de troubles vasomoteurs dans la pathogénie des crises douloureuses des extrémités ; hypothèse corroborée par l'existence dans ces cas de cryoglobulines et d'agglutinines froides dans le sérum de certains malades.

2. — Dans une deuxième partie, le dépouillement de 63 dossiers de malades atteints d'anémie drépanocytaire étudiés à l'Hôpital Général et à l'Institut Pasteur de Brazzaville, confirme les données classiques et apporte quelques éléments nouveaux.

a) Ces 63 dossiers concernent 61 enfants, de moins de 12 ans pour la plus grande partie, et 2 adultes jeunes. Ce qui confirme la gravité de la tare à l'état homozygote.

Chez les différents homozygotes, le degré de gravité et l'évolutivité de la maladie ne sont pas les mêmes. Le calcul de la durée de vie des hématies a donné des résultats très variables. L'existence de deux ou plusieurs sortes d'Hb. S peut être soulevée.

Il ne semble pas que l'existence d'Hb. R.D.A. chez les uns, ou son absence chez les autres, qui a pu coïncider chez ceux-ci avec une symptomatologie légèrement atténuée, scient à mettre en cause (CHARMOT). Quoi qu'il en soit les facteurs d'environnement jouent probablement un rôle important (hygiène, mode de vie en général).

b) L'anémie est pratiquement constante, entre 2 et 3 millions, souvent grave, avec réticulocytose et érythroblastose périphériques

fréquentes. La moelle est riche en érythroblastes, avec un taux accru de sidéroblastes et de sidérocytes.

c) Les électrophorèses d'hémoglobine ont montré dans tous les cas une tâche unique d'Hb. S.

L'Hb. R.D.A. était présente dans 2/3 des cas environ (5 à 25 % de l'Hb. totale) et inexistante dans 1/3. Il semble que certains homozygotes n'élaborent jamais d'Hb. R.D.A.

d) Il existait un ictère dans 68 % des cas, une hépatomégalie dans 59 %, une splénomégalie dans 60 %.

Ictère, hépatomégalie et splénomégalie étaient associés dans 38 % des cas.

e) 29 examens histologiques du foie ont montré presque constamment la triade :

— Hypertrophie réticulo-endothéliale,

— Dilatation des capillaires sinusoïdes, le plus souvent encombrés de débris d'hématies.

— Dépôts ferriques dans les cellules de Kupfer. Dans un peu moins d'un quart des cas les dépôts ferriques existaient aussi dans les cellules du parenchyme.

f) Les examens radiographiques ont montré :

— Surtout des altérations des os du crâne (70 % des malades) : essentiellement un épaississement, qui touche aussi souvent le frontal que les pariétaux ; l'image classique en poils de brosse n'apparaît généralement que dans la troisième enfance, et dans les formes assez graves.

Le massif facial serait moins souvent atteint que dans la maladie des COOLEY.

— Les altérations des os longs sont moins marquées (36 % des malades).

g) Les ostéomyélites sont fréquentes (19 % des malades). Dans 1/3 des cas des germes du genre Salmonella sont en cause ; la sensibilité des sicklaméniques vis-à-vis des salmonellas reste inexpliquée.

h) L'évolution se fait par crises :

Crises hémolytiques, souvent spontanées, ou parfois provoquées par une maladie infectieuse ; et crises douloureuses, qui donnent une note particulière à cette hémoglobinopathie congénitale.

i) Des essais de traitement par l'Acétazolamide ont donné quelques résultats favorables lors des crises douloureuses.

VU ET APPROUVÉ
Le Président du Jury :
BLANC

LU ET APPROUVÉ
Le Doyen :
MORIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
AIX, *20* Juin 1959
Le Recteur : J. BLACHE

BIBLIOGRAPHIE

Pour la bibliographie antérieure à 1957, se référer aux auteurs suivants :

HEUSE (G.-A.). — La drépanocytose. Etat actuel de la recherche et contribution à la biologie des Noirs sicklémiques. — *Médecine Tropicale,* nov.-déc. 1956 (pp. 759-85) ; *Médecine Tropicale,* janv.-fév. 1957 (pp. 28-39).

ALLUIS (Jean). — L'incidence pathologique éventuelle de la sicklémie. — Thèse Marseille, 1953.

FOURQUET (R.). — La dystrophie falciforme des hématies. Les syndromes sicklémiques. — Thèse Bordeaux, 1952.

LAMBOTTE-LEGRAND (J. et C.). — L'anémie à hématies falciformes chez l'enfant indigène du Bas-Congo. — *Mémoire Institut Royal Colonial Belge,* 1951.

ADAMS (J.Q.). — Sodium and potassium alterations in red cells of patients with sicklemia. — *J. Laborat. Clin. M.*, mai 1957 (pp. 738-44).

ADAMS (J.Q.). — Sudden death in pregnancy due to the sickle-cell trait. — *South M. J.*, july 1957 (pp. 898-901).

ADELSON (H.T.). — Long-term dicumarol administration as a therapeutic trial in sicklemia. — *N. England J. M.*, 21 feb. 1957 (pp. 353-4).

AKENHEAD (W.R.), WELSH (R.A.), HULL (E.). — Cor pulmonale in a case of interstitial fibrosis of the lungs with death in a sickle-cell crisis. — *Circulation*, N.-York, sept. 1958 (pp. 423-9).

AKSOY (M.), LEHMANN (H.). — Sickle-cell thalassemia disease in South Turkey. — *Brit. M. J.*, 30 mars 1957 (pp. 734-8).

AKSOY (M.). — Sickle-cell Hb E Hastaligi ve cenubi tarkiyede hemoglobin E. — *Turk Tip. Cemiyeti Mecmuasi* (Istamboul), août 1957 (pp. 431-7).

AKSOY (M.), LEHMANN (H.). — The first observation of sickle-cell hoemoglobin E disease. — *Nature*, Lond., 15 june 1957 (pp. 1248-9).

AKSOY (M.). — Study of 9 cases of sickle-cell-thalassemia disease in Southern Turkey. — *Turk Tip. Cemiyeti Mecmuasi*, août 1957 (pp. 452-64).

ALLISON (A.C.). — Observations on the sickling phenomenon and on the distribution of different hoemoglobin types in erythrocyte populations. — *Chim. Sc. Lond.*, nov. 1956 (pp. 497-510).

ALLISON (A.C.). — Properties of sickle-cell haemoglobin. — *Biochem. J. London*, feb. 1957 (pp. 212-9).

ALLISON (A.C.). — Malaria in carriers of the S.C.T. and in newborn children. — *Experimental Parasitology* (New-York), july 1957 (pp. 418-47).

ANDRE (L.J.), ANDRE-GADRAS (E.). — Etude des rapports entre la sicklémie et la lèpre. — *Médecine Tropicale* (Marseille), juillet-août 1957 (pp. 596-9).

ARCHER (G.T.). — A case of S.C.A. — *Méd. J. Australia*, 11 mai 1957 (pp. 641-3).

ASCENZI (A.), SILVESTRONI (E.). — Etude anatomo-clinique d'un cas de maladie micro-drépanocytique. — *Acta Hoematologica* (Basel), sept. 1957 (pp. 205-18).

ATA (A.), EL (H.). — Sickle-cell anemia with a case report. — *Journal of the Egyptian Medical Association* (Caire), 40 (11), 57 (pp. 815-30).

BALLARD (H.S.), BONDAR (H.). — Spontaneous subarachnoid hemorrhage in sickle-cell anemia. — *Neurology*, june 1957 (pp. 443-4).

BANNERMAN (R.H.), WHITE (J.C.). — S. C. disease and pregnancy. — *J. Obst. Gyn. Brit. Empire*, oct. 1957 (pp. 682-90).

BARRERAS-AREU (L.), LABOURDETTE (J.M.), HECHEVARRIA (E.), ALONSO (G.), DIEGUEZ (E.). — Hypersplenism during S. C. A. — *Rev. Cubana Pediat.*, apr. 1957 (pp. 211-22).

BATABYAL (J.N.), WILSON (J.M.). — Sickle-cell anemia in Annam. — *Journal of the Indian Med. Associat.* (Calcutta), 301, 1, janv. 1958 (pp. 8-11).

BAUGE (M.). — Drépanocytose compliquée de splénomégalie brutale au cours d'un vol en haute altitude. — *Le Sang*, 1955 (p. 620).

BEATTIE (J.F.), HENRY (J.L.). — Sickle-cell crisis in pregnancy near term ; report of a case. — *Am. J. Obst.*, april 1957 (pp. 904-6).

BERROCAL (C.S.). — Memoglobin S-C disease. — *Clinical Proceeding of the Chilchen's Hospital* (Washington), oct. 1957 (pp. 219-22).

BLAQUIERE (Nicole). — Etude systématique de la répartition de la sicklémie et étude clinique de la scklanémie en Guinée Française. — Thèse Méd. Bordeaux, 1958.

BOGGESS (J.E.). — Sickle-cell retinopathy. — *Bississipi Doctor* (Booneville), pp. 178-80.

BRADLEY (W.C.). — Sickle-cell hemoglobin — C — disease, a case report and review of the litterature. — *Arch. Pediat.*, N.-Y., jan. 1957 (pp. 8-15).

BROWN (D.E.), OBER (W.B.). — Sickle-cell thalassemia (microdrepanocytic disease) in pregnancy. — *American Journal of Obstetrics and Gynecology* (St-Louis), 754, apr. 1958 (pp. 773-84).

BURNSIDE (W.W.J.). — The diagnosis of sickle-cell disease in pediatrics. — *Journal of the Louisiana State Medical Society*, 1104, april 1958 (pp. 33-41).

CAMINOPETROS (C.), PAPASTAMATIOU (J.), CHLOUVERAKIS (C.). — False sickle cells under the polarising microscope. — *Lancet*, 6 sept. 1958 (pp. 507-8).

CARRINGTON (H.T.), FERGUSSON (A.D.), SCOTT (R.B.). — Studies in S.C.A. : Bone involvement simulating aseptic necrosis. — A.M.A., *Journal of Disease of Children* (pp. 157-63).

CARROL (D.S.). — Roentgen manifestations of sickle-cell disease. — *Southern Medical Journal* (Brimingham, Ala), déc. 1957 (pp. 1486-90).

CEDIEL (R.). — Anemias hemoliticas. — *Revista de la Facultad de Medicina* (Bogota), mars-avril 1957 (pp. 173-187).

CHAPLIN (H.J.R.), KEITEL (H.G.), PETERSON (R.E.). — Hematologie observations on patients with S C A sustained at normal hemoglobin levels by multiple transfusions. — *Blood* (Baltimore), sept. 1956 (pp. 834-45).

CHARMOT (G.), REYNAUD (R.). — Anémie drépanocytaire avec paraplégie spasmodique, lésions hépatiques et altérations osseuses. — *Médecine Tropicale* (Marseille), 176, nov.-déc. 1957 (pp. 826-9).

CHARMOT (G.), REYNAUD (R.). — Essais de traitement de l'anémie drépanocytaire par l'acétazolamide ; à propos de 10 observations. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, Paris, mai-juin 1958 (pp. 438-43).

CHARMOT (G.), DEPOUX (R.), RAVISSE (R.), REYNAUD (R.), BERGOT (J.) et DEMARCHI (J.). — L'atteinte hépatique dans la drépanocytose. — *Revue Internationale d'Hépatologie*, tome 8, n° 8, 1958.

CHARMOT (G.), MONFORT (J.), RAYNAUD (R.) et CHARMOT (M^me^ E.). — Les altérations osseuses dans l'anémie drépanocytaire chez l'enfant. — *Archives Françaises de Pédiatrie*, tome 16, n° 1, 1959 (pp. 115-21).

CHARMOT (G.), RAYNAUD (R.). — Relations entre l'ankylostomose et la drépanocytose. — Séance fév. 1959 de la Société de Pathologie Exotique (à paraître in *Bull. Soc.*).

CHARMOT (G.) et col. — Cinquante observations d'anémie hémolytique chez des drépanocytaires hétérozygotes. — *Bull. Méd. A.O.F.*, n° 3, 1958 (pp. 321-25).

CHARMOT (G.), BERGOT (J.). — L'hémoglobine alcalino-résistante au Moyen-Congo. Son intérêt dans l'anémie drépanocytaire. — Communication au VI^e^ Congrès de Médecine Tropicale, Lisbonne, 1958.

CHARMOT (G.), REYNAUD (R.). — L'anémie drépanocytaire. — *Médecine d'Afrique Noire*, tome V, 1958 (pp. 279-80).

CHARMOT (G.), REYNAUD (R.), AUBERT, RAVISSE (P.). — Anémie drépanocytaire es ostéomyélite à salmonelles. Quatre observations. — *Médecine d'Afrique Noire. - Bull. Méd. de l'A.O.F.*, vol. VIII, n° 3, 1958 (p. 340).

CHATTERJEA (J.B.), SWARUP (S.), GHOSH (S.K.), RAY (R.N.). — Hb — S — thalassemia disease in India. — *Journal of the Indian Medical Association* (Calcutta), 301, 15 jan. 1958 (pp. 4-8).

CHOREMIS (C.), ZANNOS (L.), BASTI (B.). — Amino-aciduria in Cooley and S.C.A. — *J. Clin. Path. Lond.*, nov. 1957 (pp. 330-5).

CHOREMIS (C.), ZANNOS (L.). — Microdrepanocytic disease in Greece. — *Blood*, Balt, mai 1957 (pp. 454-60).

Clinical Picture of S.C. disease. — *Lancet*, 6 feb. 1957 (pp. 357-8).

COCKSHOTT (W.P.). — Haemoglobin S.C. disease. — *J. Fac. Radiologists*, Lond., oct. 1958 (pp. 211-6).

COMBES (Bernard). — Hémoglobines - Hémoglobinoses. Etude électrophorétique des hémoglobines. — Thèse Toulouse, 1956.

CRONE (R.I.), JEFFERSON (S.C.), PILEGGI (V.J.), LOWRY (E.C.). — Gross hematunia in S.C.T. A report of 8 cases. — A.M.A. *Archives of Intern. Medicine* (Chicago), oct. 1957 (pp. 597-603).

DELBROUCK (J.). — Contribution à la génétique de la sicklémie au Congo Belge. — *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 30 avr. 1958 (pp. 103-34).

DENNY (W.F.), FINN (T.O.), BIRD (R.M.). — Clinical diagnosis of sickle - C - disease. — A.M.A. *Arch. Int. M.*, feb. 1957 (pp. 214-7).

DIACONO (E.), DIACONO (G.). — A propos d'un cas de drépanocytose. — *Tunisie Médicale* (Tunis), nov. 1956 (p. 823).

DIGGS (L.W.). — The crisis in S.C.A. ; Hemotologic studies. — *Am. J. Clin. Path.*, oct. 1956 (pp. 1109-18).

EASTON (J.G.), WRIGHT (P.M.). — Cholelithiasis complicating S.C.A. — A.M.A. *J. Dis. Child.*, janv. 1957 (pp. 87-9).

EDINGTON (G.M.), LEHMANN (H.). — Sickle-cell trait and malaria in Africa. — *Bull. World. Health.*, oct. 1956 (pp. 837-42).

EDINGTON (G.M.). — The pathology of sickle-cell Hoemoglobin C disease and sickle Anaemia. — *J. Clin. Path.*, London, may 1957 (pp. 182-6).

EHANS (P.S.), SYMMES (A.T.). — Bone marrow infarction with fat embolisme and nephrosis in sickle-cell disease. — *Journal of the Indiana State Medical Association*, sept. 1957 (pp. 1101-5).

EISENSTEIN (M.I.), POSNER (A.C.), FRIEDMANN (S.). — S.C.A. in pregnancy ; a review of the litterature with additionnal case histories. — *Am. J. Obst.*, sept. 1956 (pp. 622-34).

FADELL (E.J.), CRONE (R.I.). — Cerebral hemorrhage as a manifestation of the sickle-cell phenomenon ; case report with autopsy findings. — *Am. J. Obst.*, janv. 1957 (pp. 212-4).

FALSETTI (L.), MIWUTOLI (I.). — Su di una rara manifestazione nell'anemia a cellule falciformi. — *Radiologia Medica* (Torino), août 1957 (pp. 750-5).

FERGUSSO N(A.D.), SCOTT (R.B.). — The management of pneumonia in children with S.C.A. — *Med. Ann. District of Columbia*, dec. 1958, (pp. 637-40).

FLOCH (M.H.), GREENWALD (H.), SUSSMAN (L.). — Microdrepanocytic anemia in a Jewish negro woman. — *N.-York State J. M.*, 15 jan. 1959 (pp. 324-7).

FOWLER (N.O.), SMITH (O.), GREENFIELD (J.C.). — Arterial blood oxygenation in S.C.A. — *American Journal of the Medical Sciences*, oct. 1957 (pp. 449-58).

FUSCO (F.A.), BOURONCLE (B.A.), DOAN (C.A.). — Considerazioni su cinque casi di morbo di Cooley e uno di malattia thalasso-drepanocitica sottoposti a splenectomia. — *Minerva Medica* (Torino), 496, 20 janv. 1958 (pp. 185-201).

GADDINI DE BENEDETTI R. — S.C.A. in a patient heterozygous in respect to the sickling trait. — *Minerva Pediat.* (Torino), 3 nov. 1956 (pp. 1357-66).

GADDINI DE BENEDETTI (R.), DI TULLIO (F.), STRIGINI (P.). — Clinical and hemato-chemical study of microdrepanocytic disease. Description of two cases in brothers. — *Arch. Ital. Pediat.*, 19 (2), 1958 (pp. 144-6).

GAILITIS (J.), ALEGRE (J.A.), MOTOLA (B.), HOLOGGITAS (J.). — Acetazoleamide (diamox) in S.C. disease. — *Rhode Island. M. J.*, déc. 1957 (pp. 679-80).

GARLICK (J.P.), BARNICOT (N.A.). — Blood groups and haemoglobin variants in Nigerian (Yoruba) schoolchildren. — *Ann. Human. Genet.*, Lond., june 1957 (pp. 460-5).

GIRAUD (P.), ORSINI (A.), MANGLIAPAN (T.), LE POULLAIN (R.). — La drépanocytose (sickle-C.A.). — *Semaine Hôpitaux Paris*, 22 sept. 1957 (pp. 3089-100).

GIRAUD (P.), ORSINI (A.), LE POULLAIN (R.). — Normal and pathological hemoglobins in infant and child. — *Acta Pediat. Espan.*, déc. 1957 (pp. 883-913).

GOLDBLOOM (A.A.), FEINSTEIN (M.A.), BRITTIS (N.), GARIP (F.). — 1. Clinical Evaluation of paper electrophoresis. 2. Aid in clinical diagnosis of hypersensitivity (Antigen-Antibody) reaction Sickle-cell Anemia and purpura. — *New-York State Journal of Medicine* (New-York), 585, 1er mars 1958 (pp. 689-96).

GOLDING (J.S.). — The bone changes in S.C.A. — *A. M. R. Coll. Surgeons England*, nov. 1956 (pp. 296-315).

GOODMAN (G.), VON SALLMANN (L.), HOLLAND (M.G.). — Ocular manifestations of sickle-cell-disease. — A.M.A. *Archives of Ophtalmology* (Chicago), nov. 1957 (pp. 655-82).

GREENBERG (M.), KASS (E.H.), CASTLE (W.B.). — Studies on the destruction of red blood cell. Factors influencing the role of S hemoglobin in the pathologic physiology of S.C.A. and related disorders. — *J. Clin. Invest.*, june 1957 (pp. 833-43).

GREENBERG (M.S.), KASS (E.H. — Studies on the destruction of red blood cells. Observations on the role of pH in the pathogenesis ans treatment of painful crisis in sickle-cell disease. — A.M.A. *Archives of Intern. Medicine* (Chicago), feb. 1958 (pp. 355-63).

HAM (T.H.), BATTLE (J.D. Jr). — S.C.T. and sickle-cell viscosity and thalassemia trait in an italian family. — *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*, volume 68, 1956-57 (pp. 146-53).

HANNON (J.F.). — Vitreous hemorrhage associated with sickle-cell hemoglobin C disease. — *Am. J. Opht.*, nov. 1956 (pp. 707-12).

HASEN (H.B.), RAINES (S.L.). — Priapism associated with sickle-cell-disease. — *Tr. Southeast Sect. Am. Urol. Ass.*, 1956 (pp. 44-53).

HEINEMANN (H.O.), CHEUNG (M.W.). — Renal concentrating mechanism in S.C.A. — *J. Laborat. Chir. M.*, june 1957 (pp. 923-7).

HILKOVITZ (G.). — Sickle-cell disease : new method of treatment ; preliminary report. — *Brit. Med. Journ.*, 3 aug. 1957 (pp. 266-9).

HOOK (E.W.), CAMPBELL (C.G.), WEENS (H.S.), COOPER (G.R.). — Salmonella osteomyelitis in patients with S.C.A. — *New England Journal of Medicine* (Boston), 29 août 1957 (pp. 403-7).

HOOK (E.W.), COOPER (G.R.). — The clinical manifestations of sickle-cell hemoglobin-C-disease and sickle-cell anemia. — *Southern Medical-Journal*, 515, may 1958 (pp. 610-26).

HUGHES (J.G.), CARROLL (D.S.). — Salmonella osteomyelitis complicating sickle-cell disease. — *Pediatrics*, feb. 1957 (pp. 184-91).

INGRAM (V.M.). — A specific chemical difference between the globins of normal human and sickle-cell anoemia hoemoglobin. — *Nature* (London, 13 oct. 1956 (pp. 792-4).

INGRAM (V.M.). — The sulphydoryl groups of sickle-cell haemoglobin. — *Biochem. J. Lond.*, apr.s 1957 (pp. 760-3).

INGRAM (V.M.). — Gene mutations in human haemoglobin the chemical difference between normal ond sickle-cell Hb. — *Nature* (London), 17 août 1957 (pp. 326-28).

ISBEY (E.K.), CLIFFORD (G.O.), TANAKA (K.R.). — Vitreous Hemorrhage associated with sickle-cell trait and sickle-cell Hemoglobin C disease. — *American Journal of Ophtalmology*, 456, june 1958 (pp. 870-9).

JACOB (G.F.). — A study of the survival rate of cases of S.C.A. — *Brit. Med. Journ.*, 30 mars 1957 (pp. 738-9).

JACOB (G.F.). — A study of the relationship between sickling and hookworms. — *East African Medical Journal*, nov. 1957 (pp. 597-600).

JORDAN (R.A.). — Cholelithiasis in sickle-cell-disease. — *Gastroenterology* (Baltimore), déc. 1957 (pp. 952-8).

JACOB (G.F.), RAPER (A.B.). — Hereditary persistence of foetal haemoglobin production and its interaction with the sickle-cell-trait. — *British Journal of Haematology* (Oxford), 42, avril 1958 (pp. 138-49).

KALMUS (H.). — Defective colour vision, P.T.C. Tasting and drepanotosis in samples for fifteen brazilian populations. — *Ann. Human. Genet.*, Lond., june 1957 (pp. 313-7).

KEITEL, THOMPSON (D.), ITANO (H.A.). — Hyposthenuria in S.C.A. a reversible renal defect. — *J. Clin. Invest.*, sept. 1956 (pp. 998-1007).

KENNEDY (J.J.), COPE (C.B.). — Intra-ocular lesions associated with sickle-cell disease. — A.M.A. *Arch. Opht.*, aug. 1957 (pp. 163-8).

KUNZER (W.). — Aminoacid composition of sickle-cell erythrocyte stroma. — *Klin. Wschr.*, 15 aug. 1958 (pp. 778-9).

LABAT (G.P.), BRANSON (H.). — The inhibition of the uptake of radiophosphate in normal and sickle anemic red blood cell. — *International Journal of Applied Radiation and Isotopes* (New-York), 32, 1958 (pp. 100-3).

LABAT (G.P.), SHELTON (T.G.), STANLEY (C.), BRANSON (H.). — Studies of S.C.A. the transport of phosphorus across the red cell envelope as mesured with radiophosphorus (P 32). — *Journal of the National Medical Association* (New-York), janv. 1958 (pp. 20-4).

LAM (R.C.). — Splenectomy for the treatment of S.C.A. ; case report and collective review. — *American Journal of Surgery*, janv. 1958 (pp. 150-3).

LANGUILLON (J.), DELAS (A.). — Note sur la sicklémie et les groupes sanguins chez diverses populations du Cameroun. — *Médecine Tropicale*, revue du Corps de Santé Colonial (Marseille), 176, nov.-déc. 1957 (pp. 830-5).

LAMBOTTE-LEGRAND (J.), LAMBOTTE-LEGRAND (C.). — Notes complémentaires sur la drépanocytose (sicklémie et anémie par ankylostomiase). — *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale*, 381, 28 féb. 1958 (pp. 55-6).

LAMBOTTE-LEGRAND (J.), LAMBOTTE-LEGRAND (C.). — Sicklémie et malaria. — *Annales de la Soc. Belge de Méd. Trop.*, 381, 28 feb. 1958 (pp. 45-53).

LAMBOTTE-LEGRAND (J.), LAMBOTTE-LEGRAND (C.). — Notes complémentaires sur la drépanocytose. 3. Les salmonelloses dans l'anémie drépanocytaire et microdrépanocytaire. — *Ann. Soc. Belge Méd. Trop.*, 30 juin 1958 (pp. 535-45).

LEIKIN (S.L.). — The aplastic crisis of sickle-cell disease. — A.M.A *Journal D. Child.*, feb. 1957 (pp. 128-39).

LEIKIN (S.L.), Mc COO (J.W. Jr). — Sickle-cell anemia in infancy. — A.M.A. *Journal of Diseases of Children* (Chicago), 961, july 1958 (pp. 51-7).

LEITE (A.S.), RE (L.). — Drepanocytosis in the portuguese provinces beyond the sera. — *Jornal da Sociedade das Sciencias Medicas de Lisboa*, nov. 1956 (pp. 514-6).

LE POULLAIN (R.). — Les hémoglobines normales et pathologiques du nourrisson et de l'enfant. — Thèse Méd. Marseille, 1956.

LEVIN (W.C.). — Asymptomatic sickle-cell-trait. — *Blood*, Boston, sept. 1958 (pp. 904-7).

LIE (in Jo Lvan Eng.). — Sickle cell gene in Indonesia. — *Nature*, Lond., 16 feb. 1957 (p. 381).

LIVINGSTONE (F.B.). — The distribution of the sickle-cell gene in Liberia. — *American Journal of Human Genetics*, 101, mars 1958.

LUCKL (P.), WIEDERMANN (B.), BARBORIK (M.). — Hereditary leptocytic anemia in males with hemochromatosis. — *Fol. Haemat.*, sept. 1958 (pp. 17-45).

MACHADO (L.). — Incidence of drepanocytemia in groups in individuals of the city of Salvador. — *Med. Cir. Far.*, Rio-de-Janeiro, n° 269, sept. 1958 (pp. 471-5).

MACIVER (J.E.), WENT (L.N.), CRUICK-SHANK. — Sickle-cell thalassemia disease in Jamaïca. — *Blood* (Baltimore), 134, april 1958 (pp. 359-66).

MACRIS (N.T.), HELLMAN (L.M.), WATSON (R.J.). — The transmission of transfused sickle-cell trait cells from mother to foetus. — *Am. J. Obst.*, déc. 1958 (pp. 1214-18).

MADEL (J.A.), SPIVACK (A.P.). — Surgical management of sickle-cell anemia ; the use of packed red blood cell transfusions. — *Annals of Intern. Medicine* (Baltimore), feb. 1958 (pp. 399-406).

MAGEN (M.S.), KREAMER (R.M.). — Salmanella osteomyelitis in a patient with S.C.A. — *Journal of the American Osteopathic Association*, fév. 1958 (pp. 387-9).

MANDLER (J.M.). — Effect of early food deprivation on adult behaviour in the rat. — *J. Comp. Physiol. Psychol.* (Washington), aug. 1958 (pp. 513-17).

MASSIE (R.W.), HARTMANN (R.C.). — Albinism and sicklemia in a negro family. — *Am. J. Human Genet*, june 1957 (pp. 127-32).

MEDEIROS (J.D.E.). — Data on hereditary hemolytic anemia with sickle-cell trait and thalassemia. — *Pediat. Prat.*, S. Paulo, mars 1957 (pp. 179-94).

MELLO (A.R.), GUIMARAES (E.L.), GUARINO (D.). — Neurological manifestations of S. C. disease. — *Arq. Brasil Med.*, nov.-déc. 1956 (pp. 409-26).

MIDDLEMISS (J.H.). — Sickle-cell anoemia. — *Journal of the Faculty of Radiologists* (London), 91, jan. 1958 (pp. 16-24).

MOLINA (V. Jr), MARKS (S.). — Sickle-cell disease in pregnancy, with electrophoresis in 22 cases. — *Bulletin of the Tulane Medical Faculty* (New-Orleans), nov. 1957 (pp. 19-30).

MOSER (K.M.), SHEA (J.G.). — The relationship between pulmonary infarction, cor pulmonale and the sickle states. — *Am. J. Med.*, apr. 1957 (pp. 561-79).

MOSES (W.S.), MATOTH (Y.), LEVIN (S.). — Sickle-cell disease, in Israel ; report of 5 cases in an Arab family. — *Harrefuah* (Tel-Aviv), 2 déc. 1956 (pp. 261-2).

MOSTOFI (F.K.), VORDER BRUEGGE (C.F.), DIGGS (L.W.). — Lesions in kidneys removed for unilateral hematuria in sckle-cell-disease. — A.M.A. *Archives of Pathology*, apr. 1957 (pp. 336-51).

NAIL (S.K.), KOTHARI (B.V.), JHAVERI (C.L.), SUKUMARAN (P.K.), SANGHVI (L.D.). — Fatal hemolytic anemia presumably due to the combination of sickle-cell and thalassemia genes. — *Ind. J. M. Sc.*, apr. 1957 (pp. 244-9).

NEEL (J.V.). — Abnormal forms of hemoglobin from a genetic point of view. — A.M.A. *Arch. Int. M.*, nov. 1956 (pp. 555-8).

NEWHALL (S.M.), ST.-RAYMOND (M.L.). — Hematologie observations in a family showing combinations of sickle-cell, type C, thalassemia and normal hemoglobins. — *A. M. J. M. Techn.*, jan.-feb., 1957 (pp. 1-16)

PAPASTAVROS (C.S.). — Aseptic necrosis of the femoral head due to sickle-cell thalassemia disease. — *Delaware M. J.*, apr. 1957 (pp. 94-6).

PATERSON (J.C.), SPRAGUE (C.C.). — Perspectives of sikle-cell disease. — *Journal of Tropical Pediatrics*, 34, mars 1958 (pp. 147-56).

PAULING (L.C.). — Abnormal hemoglobins in relations to diseases. — *Rendiconti, Istituto Supériore di Sanita* (Roma), 21 (1), 1958 (pp. 30-48).

PECK (F.), BRANSON (H.). — Studies of S.C.A. Phosphatase activities in normal and sickle-cell-anemic blood. — *Journal of the National Medical Association* (New-York), janv. 1958 (pp. 25-6).

PELLICER ITURRIOZ (A.). — Introduction to the study of drepanocytosis in Spain. — *Laboratorio Granada*, mars 1957 (pp. 201-23).

PEROSA (L.), RAMUNNI (M.), BINI (L.), MANGANELLI (G.). — The genesis of sickle-cell morphology. — *Acta Hoemotologica* (Basel), oct. 1957 (pp. 255-60).

PEROSA (L.), RAMUNNI (M.), BINI (L.), MANGANELLI (G.). — 4 cases of a Hemopathic syndrome observed in a group of greek families characterized by a Hemoglobin with a greater electrophoretic velocity than hemoglobin H. — *Haematologica* (Pavia), 431, 1958 (pp. 1-32).

PRENTICE (T.C.) et MIRAND (E.A.). — Studies of plasma erythropoietic factor in anemic human patients. — *Blood*, nov. 1957 (pp. 993-97).

RAPER (A.B.). — Adaption of P. falciparum to sickle-cell hoemoglobin in its host. — *Tr. R. Soc. Trop. M. Hyg. Lond.*, may 1957 (pp. 285-6).

RAVISSE (P.), CHARMOT (G.) et DEMARCHI (J.). — L'étude cytologique du fer de la moelle osseuse. Application en pathologie tropicale. — *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, n° 4, juillet-août 1958 (pp. 539-43).

ROBERTS (A.R.), HILBURG (L.E.). — SC-disease with salmonella osteomyelitis. — *J. Pediat.*, S.-Louis, feb. 1958 (pp. 170-5).

ROSARIO (M.R. DO), COLLACO (F.M.). — Nosography of hemoglobin S in continental Portugal ; familial study of two cases of falciform cell anemia. — *Gaz. Med. Portug.*, sept.-oct. 1958 (pp. 541-54).

ROWE (C.W.), HAGGARD (M.E.). — Bone infarcts in S.C.A. — *Radiology* (Syracuse), may 1957 (pp. 661-8).

RUHENSTROH (G.). — The genetic basis of S.C.A. — *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 4, oct. 1957 (pp. 1234-5).

RUSSO (G.). — Osteomyelitis caused by salmonella typhi in a child with drepanocytic anémia. — *Minerva Pediat.* (Torino), 14, janv. 1957 (pp. 16-20).

SAUGRAIN (J.). — Nouvelles recherches sur la drépanocytose à Madagascar. — *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique* et de ses filiales, mai-juin 1957 (pp. 480-6).

SANGUINETTI (M.C.). — A case of sickle-cell disease complicated by salmonella osteomyelitis. — *Canad. J. M. Techn.* mars 1957 (pp. 24-5).

SARROUY (C.), CABANNES (R.), VENEZIA (R.), SENDRAT, RAOUX (J.P.). — Hemoglobinopathie S + C chez un enfant de 13 ans. — *Pediatrie* (Lyon), 131, 1958 (pp. 79-83).

SCHAPOSNIK (F.), BOTTINO (N.R.), PALATNIK (M.), PELUFFO (R.O.), CHALAR (O.). — Anémia microdrepanocitica. — *Revista Clinica Espanola* (Madrid), 68 (5), 15 mars 1958 (pp. 284-94).

SHERMAN (J.D.). — Erythrocyte sickling phenomenon in the golden hamster. — *Boston Medical Quaterly*, déc. 1957 (pp. 109-10).

SCOTT (R.B.), DAVIS (J.A. Jr), GERFUSSON (A.). — Some complications of S.C.A. — *Clinical Proceedings of the Children's Hospital* july 1957 (pp. 145-50).

SCOTT (R.B.), DAVIS (T.W.), FERGUSSON (A.D.), CARRINGTON (H.T.). — S.C.A. in children ; X-ray findings. — *Postgraduate Medicine*, déc. 1957 (pp. 622-3).

SHIELDS (G.S.), LICHTMAN (H.C.), MESSITE (J.), WATSON (R.J.). — Studies in sckle-cell disease. Quantitative aspects of sickling in the newborn period. — *Pediatrics*, aug. 1958 (pp. 309-18).

SHUKLA (R.N.), SOLANKI (B.R.). — Inherited chronic hemolytic anemia ; interaction of hemoglobin S with thalassemia ; case reports. — *Indian Journal of Medical Sciences* (Bombay), sept. 1957 (pp. 722-7).

SHUKLA (R.N.), SOLANKI (B.R.). — Sickle-cell trait in central India. — *Lancet* (London), 1, (7.015), 8 feb. 1958 (pp. 297-8).

SHUKLA (R.N.), SOLANKI (B.R.), PARANDE (A.S.). — Sickle-cell disease in India. — *Blood*, Boston, june 1958 (pp. 552-8).

— Sickle-cell and salmonellae. — *British Medical Journal*, 28 déc. 1957 (pp. 1537-8).

— Sickle-cell Anoemia : a chilchen's disease. — *Lancet*, 28, déc. 1957 (pp. 1323-4).

SILVER (H.K.), SIMON (J.L.), CLEMENT (D.H.). — Salmonella osteomyelitis and abnormal hemoglobin disease. — *Pediatrics*, sept. 1957 (pp. 439-47).

SINGER (R.), BUDITZ-OLSEN (O.E.), BRAIN (P.), SAUGRAIN (J.). — Physical features, sickling and serology of the malagasy of Madagascar. — *Am. J. Phys. Anthrop.*, mars 1957 (pp. 91-124).

SMITH (E.W.), CONLEY (C.L.). — Sickle-cell hemoglobin D disease. — *Ann. Int. M.*, jan. 1959 (pp. 94-105).

SMITH (E.W.), KREVANS (J.R.). — Clinicals manifestations of hemoglobin C disorders. — *Bull. Jonh. Hopkins Hosp.*, jan. 1959 (pp. 17-43).

SONG (Y.S.). — Hepatic lesions in S.C.A. — *Am. J. Path.*, mar.-apr. 1957 (pp. 331-51).

— Splenic infarction due to scklemia and air travel. — *South M. J.*, feb. 1957 (pp. 277-8).

SPRAGUE (C.C.), PATERSON (J.C.S.). — Rôle de la rate et effet de la splénectomie dans la maladie drépanocytaire. — *Blood*, june 1958 (pp. 569-81).

SPROULE (B.J.), HALDEN (E.R.), MILLER (W.F.). — A study of cardiopulmonary alterations in patients with sickle-cell disease and its variants. — *Journal of Clinical Investigation* (New-York), 373, mars 1958 (pp. 486-95).

STEPHENSON (E.E.). — Electrophoretic studies of S.C.A. — *A.M.J.M. Techn.*, déc. 1956 (pp. 61-4).

SWABY (L.G.), BRANSON (H.). — Studies of S.C.A. Plasma proteins in normal and sickle-cell anemia blood. — *Journal of the National Medical Association* (New-York), janv. 1958 (pp. 27-30).

SWEENEY (W.M.), CRIPPEN (D.A.), CHRISTIANSON (J.F.), COOKE (L.B. Jr). — Sickle-cell Hemoglobin-C disease with splenic infarction following high altitude ascent. — *U.S. Armed Forces M. J.*, jan. 1957 (pp. 109-13).

TANAKA (K.R.), CLIFFORD (G.O.), AXELROD (A.R.). — Sickle-cell anemia with aseptic necrosis of femoral head. — *Blood* (Baltimore), nov. 1956 (pp. 998-1008).

TAYLOR (D.E.), SAMMONS (B.P.). — Sicklemia complicating chest surgery ; a case report. — *Dis. Chest.*, déc. 1958 (pp. 646-9).

TELLEM (M.), RUBENSTONE (A.I.), FRUMIN (A.M.). — Renal failure and other unisural manifestations in sickle-cell trait. — A.M.A. *Arch. Path.*, may 1957 (pp. 508-12).

TRAVERSE (P.M. DE), COQUELET (M.L.), BRUMPT (L.C.). — Sur les rapports de l'hémoglobine et de la falciformation des prématies chez les cervidés. — *C.R. Soc. Biol.* (Paris), 18 nov. 1956 (pp. 1107-10).

TROWELL (H.C.), RAPER (A.B.), WELBOURN (H.F.). — The natural history of homozygous S.C.A. in central Africa. — *Quarterly Journal of Medicine* (Oxford), oct. 1957 (pp. 401-22).

TRUNKO (L.). — Case report : hear disease in S.C.A. — *Missouri Medicine* (St-Louis), mars 1958 (pp. 243-4).

VANDEPITTE (J.), DELAISSE (J.). — Sicklémie et paludisme ; aperçu du problème et contribution personnelle. — *Annales de la Société Belge de Médecine Tropicale* (Bruxelles), 31 oct. 1957 (pp. 703-35).

VICTOR (A.B.), IMPERIALE (L.E.). — The pulmonary and small bone changes in infants with S.C.A. — *N.-York State J. M.*, 15 apr. 1957 (pp. 1403-8).

VIEILLE (H.). — Considérations sur la drépanocytose chez l'enfant. — Thèse Méd. Marseille, 1958.

WALTERS (J.H.). — Vascular occlusion in sickle-cell disease. — *Proc. R. Soc. M.*, London, aug., 1958 (pp. 646-8).

WENT (L.N.), MAC IVER (J.E.). — Investigation of abnormal hoemoglobin in Jamaïca, a preliminary Study. — *West. Ind. M. J.*, déc. 1956 (pp. 247-55).

WENT (L.N.), MACIVER (J.E.). — Sickle-cell-anemia in adults and its differenciation from scikle-celle-thalassemia. — *Lancet*, Lond., 18 octobre 1958 (pp. 824-6).

WOLPERS (C.). — Electron microscopy studies of internal structure of anucleated erythrocytes. — *Klin. Wschr.*, 15 jan. 1957 (pp. 57-62).

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine, dès la conception.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.